

FACULTÉ DE MÉDECINE

ESSAI SUR LE RÔLE
DE L'ACIDE OXALIQUE

DANS

L'IMMUNITÉ ANTITUBERCULEUSE
(Contribution à l'étude du virus tuberculeux en pathologie générale)

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

le 25 Juillet 1934

PAR

André DÉPOIRE

Né à Montpellier le 7 Juin 1905

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. EUZIERE, Professeur	Président.
		GRYNFELT, Professeur	Juges.
		GAUSSEL, Professeur	
		PAGÈS, agrégé.....	

Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale
(Professeur-agrégé PAGÈS)

BORDEAUX

Imprimerie J. BIÈRE, 18-20-22, rue du Peugue

1934

**Essai sur le rôle de l'acide oxalique
dans l'immunité antituberculeuse**

ESSAI SUR LE RÔLE
DE L'ACIDE OXALIQUE

DANS

L'IMMUNITÉ ANTITUBERCULEUSE
(Contribution à l'étude du virus tuberculeux en pathologie générale)

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

le 25 Juillet 1934

PAR

André DÉPOIRE

Né à Montpellier le 7 Juin 1905

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM EUZIERE, Professeur	<i>Président.</i>	
		GRYNFELTT, Professeur	}	
		GAUSSEL, Professeur		<i>Juges.</i>
		PAGÈS, agrégé.....		

Travail du Laboratoire de Pathologie expérimentale
(Professeur-agrégé PAGÈS)

BORDEAUX

IMPRIMERIE J. BIÈRE

18, rue du Peugue, 18

1934

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. J. DELMAS
Histologie	TURCHINI
Physiologie	L. HEDON
Chimie biologique et médicale	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Botanique et histoire naturelle médicale	GALAVIELLE
Anatomie pathologique	GRYNFELTT
Microbiologie	LISBONNE, asses.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC
Thérapeutique et matière médicale	BOUDET
Hydrologie thérapeutique et climatologie	N...
Hygiène	CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL
Pathologie médicale et clinique propédeutique ..	GIRAUD
Clinique médicale	VIRES
	RIMBAUD
Clinique chirurgicale	MASSABUAU
	RICHE
Clinique obstétricale	P. DELMAS
Clinique des maladies mentales et nerveuses ...	EUZIERE, doyen
Clin. des mal. des enfants et hyg. du premier âge..	LEENHARDT
Clinique de dermatosyphiligraphie	MARGAROT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU
Clinique gynécologique	LAPEYRE
Clinique ophtalmologique	VILLARD
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	TERRACOL
Matière médicale (Ch. de c.)	CABANNES
Radiologie (Ch. de c.)	LAMARQUE

Honorariat

Doyen honoraire : M. MAIRET

Professeurs honoraires :

MM. RODET, TEDENAT, MAIRET, GRANEL, VALLOIS, FORGUE,
ESTOR et BERTIN-SANS

Chargés de Cours Complémentaires

Anatomie	MM. LAUX
Histologie	GRANEL
Pathologie expérimentale	PAGES
Pathologie médicale	PUECH
Pathologie externe	AIMES
Médecine opératoire	SOUBEIRAN, ag. libre
Accouchements	COLL DE CARRERA
Clinique phthisiologique	GAUSSEL, prof.
Clinique propédeutique médicale	BOULET
Clinique des maladies contagieuses	JANBON

Agrégés en exercice

Chirurgie	MM. AIMES
	MOURGUE-MOLINES
	GUIBAL
	ROUX
Médecine	MM. BOULET
	PAGES
	PUECH
	JANBON
	VIDAL
	BAUMEL
Anatomie	LAUX
Chimie	N...
Obstétrique	COLL DE CARRERA
Histologie	GRANEL
Bactériologie	CARRERE

Examineurs de la Thèse

MM. EUZIERE, professeur, président.	GAUSSEL, professeur.
GRYNFELTT, professeur	PAGES, chargé de cours.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL PAGES
PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PAUL BENOIT
PROFESSEUR A LA FACULTÉ DES SCIENCES

A MONSIEUR LE DOCTEUR FERET
MÉDECIN-DIRECTEUR DU SANATORIUM DES PETITES ROCHES

*notre premier maître en phtisio-
logie, qui nous a donné avec tant
de bienveillance l'exemple de son
sens clinique subtil.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAZERME
MÉDECIN-DIRECTEUR DU SANATORIUM DE SEYSSUEL

qui fut pour nous le maître accueillant et bon. Il a poussé notre spécialisation de tout son pouvoir, et nous lui devons le meilleur de notre pratique sanatoriale.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BRISSAUD
MÉDECIN-DIRECTEUR DU SANATORIUM DE BELLE-VUE

pour la bienveillance charmante avec laquelle il nous a reçu et instruit.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BOUQUET
CHIRURGIEN-CHEF DES HOSPICES CIVILS DE BÔNE

A MONSIEUR LE MÉDECIN-CAPITAINE FREJAFON
MÉDECIN TRAITANT A L'HÔPITAL MILITAIRE LAVERAN
DE CONSTANTINE

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUIBERT
CHEF DE LABORATOIRE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR EUZIERE
DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

*Pour avoir bien voulu accepter
la présidence de cette thèse.*

A MON JURY

A MES AMIS

Avant de reprendre contact avec la clinique, il nous est un agréable devoir, de rendre un respectueux hommage à tous ceux qui se sont attachés à nous initier à notre art et à nous le faire aimer pour tout ce qu'il a de profondément beau.

Nous ne pouvons citer les noms de tous ceux qui nous ont conseillé, aidé, instruit, ils sont trop nombreux.

Du moins qu'il nous soit permis de prononcer un nom, pour la profonde vénération que nous lui avons vouée.

C'est à vous, monsieur le professeur Pagès, que nous voulons tout particulièrement exprimer notre reconnaissance. Depuis les premiers pas de notre vie d'étudiant, nous vous avons senti près de nous, si près que nous aurions voulu mieux mériter votre indulgente bonté.

Vous avez bien voulu nous confier ce travail pour lequel vous nous avez tenu la main dans sa conception générale comme dans ses plus menus détails.

Mais nous vous devons autre chose, et c'est peut-être la dette la plus lourde que nous ayons contractée envers vous : C'est l'exemple de rigoureuse droiture que vous nous avez donné.

Pour tout cela, daignez trouver ici le gage de notre gratitude infinie.

AVANT-PROPOS

L'importance sociale de la tuberculose a depuis longtemps fixé l'attention des auteurs sur les conditions de résistance de l'organisme à ce fléau. Le problème, extrêmement complexe, a été abordé de divers points de vue : la bactériologie, la chimie ou la physico-chimie, l'immunologie, la pathologie comparée, la pathologie expérimentale se sont efforcées, chacune avec ses moyens propres, d'apporter à sa solution une contribution particulière.

Nous destinant plus spécialement à la phtisiologie, nous avons eu la pensée de nous attacher à notre tour à l'étude de l'immunité antituberculeuse. Nous avons été encouragé dans ce dessein par le professeur agrégé Pagès, qui, s'intéressant lui-même au rôle du virus tuberculeux en pathologie générale, a bien voulu mettre à notre disposition un certain nombre de documents, et nous autoriser à nous inspirer de ses recherches antérieures.

Le plan qui a été adopté pour notre étude comporte plusieurs chapitres :

1° Une série de considérations sur l'essentiel de nos connaissances relativement aux processus de défense vis-à-vis du bacille de Koch. Cette revue générale rapide nous conduira à centrer notre attention sur l'importance des facteurs chimiques.

2° L'exposé des acquisitions les plus importantes concernant ces facteurs chimiques qui nous amènera à nous demander, en raison même de la multiplicité des

actions métaboliques ayant quelque valeur pour la défense antituberculeuse, si le facteur le plus important de la défense ne serait pas un principe chimique prenant naissance dans le métabolisme intermédiaire et susceptible de dériver de la plupart des constituants chimiques fondamentaux de la substance vivante.

3° Nous exposons ensuite les raisons d'ordres divers pour lesquelles nous avons été conduit à soupçonner le rôle de l'acide oxalique dans la défense de l'organisme vis-à-vis du bacille de Koch.

4° Dans ce quatrième chapitre nous donnons un exposé analytique des expériences entreprises pour éprouver le bien-fondé de notre hypothèse de travail.

5° Suit une interprétation synthétique des résultats obtenus.

6° Enfin dans un bref chapitre nous résumons le bilan de nos constatations.

Nous ne saurions entreprendre notre sujet sans remercier tous ceux qui ont facilité notre tâche.

Que MM. les professeurs Grynfeldt, Hollande, Rimbaud, Giraud.

MM. les docteurs Brissaud, Louis Pagès, Guibert, Hugues, Devèze, Dedieu, Tøye.

MMlles Vernière et Labraque-Bordenave trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude.

CHAPITRE PREMIER

CONSIDERATIONS GENERALES SUR LES PROCESSUS DE DEFENSE DE L'ORGANISME VIS-A-VIS DU BACILLE DE KOCH.

La fréquence et la gravité des affections tuberculeuses, qui font de la bacillose un des fléaux de l'humanité, expliquent assez que l'on se soit attaché de toutes parts à mettre en valeur les conditions de l'immunité vis-à-vis du bacille de Koch. Les recherches d'ordres divers, comme il convient pour obtenir la solution de tout problème biologique, n'ont pas réussi jusqu'ici à nous apporter la lumière complète sur cette grave question de l'immunité antituberculeuse. Elles ont néanmoins abouti à des résultats de valeur, que nous allons nous efforcer de récapituler sommairement.

Il est d'usage assez courant de distinguer l'immunité naturelle de l'immunité acquise et nous nous conformerons à cette pratique, ne fût-ce que pour l'ordre et la clarté de l'exposé : elle répond, au surplus, à une nécessité, car les deux points de vue ne sont pas superposables. Cependant ils ne sauraient être examinés indépendamment l'une de l'autre : il paraît, en effet, inadmissible que la guérison d'un processus tuberculeux ne mette pas en jeu des facteurs préexistant à la contamination tuberculeuse. Le simple raisonnement indique et l'expérience établit que pour une quantité donnée d'un même germe tuberculeux, les résultats observés seront très différents suivant la qualité du terrain inoculé.

Examinons d'abord les données relatives à l'*immunité naturelle*. Un premier point semble bien établi : si on la considère en valeur absolue, cette variété d'immunité antituberculeuse est tout à fait exceptionnelle. La plupart des animaux, l'homme se montrent réceptifs pour le virus tuberculeux. On connaît cependant d'indiscutables exemples d'états réfractaires à la contamination par le bacille de Koch que l'on est en droit de tenir pour la traduction d'une immunité à peu près absolue. Le cas de la Gerbille est bien connu depuis les recherches de Metchnikoff; celui du *Spermophile*, un peu moins classique, s'en rapproche cependant; les oiseaux sont également réfractaires à l'action du bacille tuberculeux, tout au moins au bacille tuberculeux humain; il en est de même des animaux à sang froid. Mais il semble que les conditions de l'immunité naturelle antituberculeuse soient surtout réalisées chez les insectes et en particulier chez les chenilles, comme l'ont établi les recherches de Métalnikov, confirmées par des études postérieures. Il est donc intéressant, pour l'étude du terrain réfractaire, de connaître les mécanismes par lesquels ces divers animaux réagissent à la contamination.

L'observation établit que « lorsqu'on introduit par « inoculation sous-cutanée des bacilles tuberculeux « d'origine humaine ou bovine dans l'organisme des « oiseaux ou de certains mammifères peu sensibles à « l'infection tuberculeuse, tels que les gerbilles (*Meriones « shawii*) ou les spermophiles des steppes russes (*Sper- « mophilus citellus* ou *fleuvus*), on constate qu'ils n'en- « vahissent pas, de proche en proche, les ganglions « lymphatiques comme ils le font chez les animaux récep- « tifs, et que les lésions qu'ils déterminent, bien que « présentant habituellement l'aspect si caractéristique « du nodule tuberculeux, ne se généralisent pas; elles « restent locales et n'entraînent pas de troubles fonc- « tionnels graves. Les bacilles injectés demeurent au

« voisinage immédiat du lieu d'inoculation, inclus dans
« des cellules macrophages, ne se multipliant générale-
« ment pas, s'altèrent plus ou moins à la longue et
« finissent par perdre leur vitalité et jusqu'à leur forme
« (Metchnikoff); mais pendant très longtemps, quelque-
« fois pendant plusieurs années, ils se conservent vivants
« et capables de manifester leur virulence si, après avoir
« convenablement trituré la masse de tissu conjonctif
« qui les entoure ou les inocule à un cobaye par exemple.
« Et pourtant l'animal qui les hébergeait n'en souffrait
« aucunement : c'est donc qu'il présentait vis-à-vis de
« l'infection une *immunité naturelle*. »

« Le mécanisme de cette immunité a été étudié à
« l'Institut Pasteur, dans le laboratoire de Metchnikoff,
« par Dembrinski. Ce savant a pu constater que les
« bacilles de la tuberculose humaine, par exemple, intro-
« duits dans l'organisme du pigeon, se réunissent en
« amas qu'emprisonnent bientôt de véritables cellules
« géantes ou macrophages polynucléés. Les leucocytes
« microphages ne jouent ici qu'un rôle effacé. Les macro-
« phages sont incapables de détruire les bacilles, mais ils
« les emmurent et les empêchent de pulluler » (Calmette).

Il convient d'ajouter à cette description que l'em-
murement, outre la captation par les macrophages, fait
intervenir une précipitation de sels calcaïques, bien vue
par Metchnikoff.

L'immunité naturelle chez les animaux considérés,
résulte donc d'une neutralisation du bacille par des actions
phagocytaires incomplètes et d'une calcification des
foyers tuberculeux.

Chez la chenille il semble que la phagocytose soit plus
complète : les constatations de Hollande, consignées
dans la thèse de son élève Mlle Gély semblent l'indiquer;
il est juste de reconnaître qu'elles ne sauraient prouver
que la destruction des bacilles injectés soit complète.

Fiessinger a pu tuberculiser le cobaye avec le suc de chenilles, de mites d'abeille inoculées respectivement depuis deux, cinq et huit heures. Il serait intéressant d'expérimenter avec des chenilles inoculées depuis plus longtemps; il y a lieu, d'autre part, de se demander si le virus tuberculeux, disparu en tant que bacille, ne se trouve pas présent dans le corps de la chenille sous une forme non bacillaire. L'absence de troubles consécutifs à l'injection de tuberculine aux chenilles inoculées de bacille de Koch, constatée par Metchnikoff, par Hollande et ses élèves, paraissent plaider en faveur d'une destruction du bacille.

Cette rapide revue des faits essentiels révélés par l'étude de l'immunité antituberculeuse naturelle indique que cette immunité est liée à une composition particulière des humeurs de l'animal qui le rend apte à neutraliser le bacille par des actions phagocytaires plus ou moins complètes et par des précipitations calciques.

Examinons maintenant les phénomènes qui se déroulent lors de l'installation d'une *immunité acquise*. Ils ne diffèrent pas, quant à la mise hors de cause du bacille, de ceux qui ont été décrits comme particuliers à l'immunité naturelle. On sait depuis longtemps que la guérison d'un foyer tuberculeux suppose moins la destruction des bacilles que leur englobement par des éléments phagocytaires et l'enkystement des follicules au sein d'une gangue scléro-calcaire. Par l'inoculation au cobaye d'un ganglion crétaqué il est aisé de prouver que les bacilles tuberculeux y conservent longtemps leur virulence.

On comprend donc qu'il soit assez difficile de démêler dans la guérison de lésions tuberculeuses, la part qui revient à l'immunité naturelle et celle qui relève de l'immunité acquise. Bordet pouvait écrire récemment :
« Nous ne connaissons pas très exactement le processus

qui préside à l'extinction d'un foyer tuberculeux, ni la part qui, dans ce processus, revient respectivement aux facteurs de l'immunité naturelle et à ceux de l'immunité acquise. On admet assez couramment que la guérison d'une infection atteste l'intervention d'une immunité acquise. On allègue, en effet, que si à un moment donné l'organisme parvient à se débarrasser de germes dont il n'avait pu enrayer d'emblée la multiplication, ce ne peut être que grâce à l'adjonction, aux facteurs préexistants de l'immunité naturelle, de moyens de défense nouveaux. Mais on ne doit pas oublier qu'il est des facteurs d'immunité naturelle qui ne développent pas instantanément leurs effets salutaires, et que, par conséquent, la guérison d'une infection constituée peut parfois s'expliquer sans qu'on doive nécessairement invoquer l'immunité acquise. »

Les lignes qui précèdent sont extraites d'un rapport présenté par le Professeur Bordet à la VIII^e Conférence de l'Union internationale contre la tuberculose tenue à Amsterdam en septembre 1932, rapport consacré aux « Relations entre l'allergie et l'immunité ». L'allergie est précisément une propriété acquise et il était important de savoir sa valeur dans la constitution d'un état réfractaire. Elle consiste dans l'aptitude qu'acquiert un organisme qui héberge du bacille de Koch à réagir à un nouvel apport de virus ou de poison tuberculeux suivant des modalités différentes de celles par lesquelles il réagissait à l'inoculation première. Nous n'envisageons pas ici les arguments développés par le professeur Bordet dans son rapport. Nous nous attacherons seulement à retenir ses conclusions : « En somme, écrit-il, dans l'état actuel de nos connaissances, l'allergie apparaît comme un facteur utile. Tenter de préciser davantage en s'efforçant de mesurer exactement sa valeur comparativement aux autres agents défensifs, serait

sans doute illusoire... *L'allergie n'est pas toute l'immunité; sans doute n'est-elle même pas le support de toute l'immunité acquise*¹, puisqu'il serait excessif de décréter que dans le cas du bacille de Koch, les anticorps habituels de l'immunité, agglutinines, sensibilisatrices, etc., sont complètement inopérants. »

Nous rappellerons au surplus l'opinion particulièrement autorisée du regretté Professeur Calmette, suivant laquelle le rôle des anticorps dans l'établissement de l'immunité antituberculeuse est tout à fait modeste.

Qu'est-ce d'ailleurs que l'allergie tuberculeuse sinon une expression de la réaction antigène-anticorps ? Le Docteur Albert-Weil, qui s'est attaché, sous la direction du Professeur Borrel, à l'étude des poisons du bacille tuberculeux a proposé de l'allergie une définition à laquelle nous sommes très disposé à souscrire : « *L'allergie, écrit cet auteur, proche parente de l'anaphylaxie puis qu'elle ne peut être créée que par des protéines, s'en différencie par ce fait que la substance déchainante, qui est toujours d'origine protéique, peut cependant différer dans une certaine mesure, en ce qui concerne la taille moléculaire et les proportions des constituants moléculaires, de la substance sensibilisante, dont elle peut souvent n'être qu'une des fractions; cette fraction ne serait pas en mesure de créer par elle-même l'état de sensibilisation*². » Cette conception très séduisante et capable de rendre compte de bien des faits observés en matière d'allergie, se fonde sur les données les plus contemporaines relatives aux antigènes en général, d'une part, et aux poisons tuberculeux, d'autre part.

Si nous voulons dégager les enseignements qui découlent de cette rapide revue des facteurs de l'immunité antituberculeuse, il nous apparaît que, sous quelque

1. Souligné par nous.

2. Souligné par l'auteur.

aspect qu'on l'envisage, l'élément le plus important est l'état du terrain contaminé; nous dirions volontiers que le contact des humeurs avec le bacille, chez les animaux ou d'une manière plus générale les sujets peu ou pas réceptifs, paraît entraîner pour le germe des conséquences assez semblables à celles qui résultent de l'action des opsonines, c'est-à-dire une propension plus marquée à subir des actions phagocytaires. Le rôle des anticorps, celui de l'allergie, dans l'immunité acquise, semblent moins décisif, mais on ne saurait le tenir pour négligeable. L'allergie, en particulier, va de pair avec une résistance aux surinfections; si, comme le souligne le docteur Albert-Weil, l'allergie et la résistance aux surinfections ne sont pas deux états identiques, il semble néanmoins égitime de voir dans l'état allergique, suivant la formule à la fois imagée et pittoresque d'A. Lumière, l'expression de *l'immunité de refus*.

Or, ce que nous désignons sous le terme vague de conditions humorales, d'état du terrain est un ensemble de propriétés liées à la constitution physico-chimique du terrain. Les réactions imputées aux anticorps, celles qui s'ignent l'allergie, sont beaucoup plus en rapport avec la composante physique du complexe humoral. Puisqu'elles sont insuffisantes, à elles seules, à rendre compte de l'immunité, il paraît logique d'admettre l'intervention de facteurs d'ordre chimique parmi les phénomènes qui confèrent à un organisme une résistance particulière à l'agression tuberculeuse.

CHAPITRE II

LES FACTEURS CHIMIQUES DE L'IMMUNITÉ ANTITUBERCULEUSE

L'exposé rapide des conditions générales de la résistance à l'agression tuberculeuse nous a incité à fixer notre attention sur les facteurs chimiques de l'immunité; encore qu'il soit un peu artificiel de séparer les propriétés physiques des propriétés chimiques du complexe humoral.

Il est évidemment très malaisé d'aborder une étude de ce genre, en raison même de la complexité des éléments qu'il conviendrait de passer en revue. On voit mal la méthode par laquelle on pourrait l'aborder sans s'égarer. Cependant, à la réflexion, la clinique doit nous offrir un fil conducteur assez sûr, car, si la physiologie éclaire incontestablement la pathologie, il est tout aussi vrai que la pathologie éclaire la physiologie. La simple logique suffit à établir que, si des facteurs chimiques ont la valeur d'agents de résistance à la tuberculose, la clinique nous offrira des faits rattachables à une hyperrésistance, autrement dit à la présence en excès dans l'organisme de ces substances chimiques. En dépistant ces faits, en s'attachant à préciser leur déterminisme humoral, nous aurons peut-être d'intéressantes précisions sur le sujet qui nous occupe.

En fait, les anciens cliniciens nous ont depuis longtemps ouvert la voie dans cette direction. Qu'est-ce au fond que l'arthritisme ou le neuro-arthritisme? Une

diathèse, c'est-à-dire un tempérament morbide, ou encore un ensemble de manifestations situées presque à la limite entre l'état physiologique et la pathologie, et dépendant de déviations nutritives. Les divers états qualifiés d'arthritiques, outre cette caractéristique de relever d'altérations nutritives, avaient aussi en commun, aux yeux des anciens cliniciens, cette particularité d'offrir aux atteintes tuberculeuses une résistance nette. Les influences diathésiques, avait-on remarqué depuis longtemps, mettent les sujets à l'abri de la tuberculose et lorsqu'elles sont insuffisantes à en empêcher l'éclosion, les lésions offrent une tendance très marquée à la guérison par sclérose.

Il est très frappant de constater que la sagacité des cliniciens ait mis en valeur, bien avant que la chimie biologique et la bactériologie soient nées, des notions d'une si haute importance qui restent à l'heure actuelle encore pleines de profit. On aurait tort en effet de tenir pour périmées les conceptions qui avaient conduit à rassembler sous le nom d'arthritisme une série d'états certainement disparates, mais ayant des traits communs. Rejeter la notion de diathèse arthritique sous prétexte que les progrès de la chimie biologique nous permettent de caractériser un peu mieux chaque jour les viciations nutritives qui commandent les états arthritiques serait, à notre sens, se priver d'enseignements d'un grand prix. Conservons donc cette donnée clinique et demandons-nous comment on peut concevoir le rôle d'opposition qu'on lui a reconnue à l'égard de la tuberculose.

Dans son enseignement oral de pathologie expérimentale, le professeur agrégé Pagès a développé une conception personnelle sur le rôle du virus tuberculeux en pathologie générale où ces rapports sont énoncés d'une manière tout à fait particulière. Nous allons nous efforcer de résumer aussi fidèlement que possible cette conception, exposée aussi dans la thèse de notre camarade Toye.

La pénétration du virus tuberculeux dans l'économie (en admettant pour la commodité de l'exposé que le virus pénètre sous les espèces du bacille de Koch), peut donner lieu à quatre éventualités, suivant les conditions de résistance du terrain envahi et la massivité de l'agression (cette dernière donnée s'appliquant à la fois à la quantité des germes et à leur qualité, c'est-à-dire leur virulence). Dans une première série de faits, sans aucun désordre apparent ou après des malaises discrets et fugaces, le bacille est réduit à végéter dans un point de l'organisme : le sujet contaminé conserve les attributs d'une santé parfaite; seules les épreuves particulières destinées à caractériser l'état allergique traduisent la présence du bacille tuberculeux. Il n'est pas excessif de dire qu'il s'est établi à bas bruit une véritable *symbiose* entre le sujet et le bacille de Koch; les processus défensifs ont été très exactement adaptés aux conditions de l'agression. Dans une deuxième série de faits, la défense, insuffisamment vigilante, permet au bacille de se multiplier sur le terrain envahi et l'on assiste au développement d'une *tuberculose vraie*, d'une *bacillose* au sens strict. Mais il peut advenir aussi que la défense sollicitée par l'irruption du bacille, dépasse la mesure; dans ce cas, le bacille sera neutralisé comme dans le premier cas, mais l'organisme, du fait des modifications humorales intenses, traduira par des malaises variés, représentant les conséquences du bouleversement de la formule nutritive initiale, sa réaction à l'agression tuberculeuse : les affections ainsi créées sont des *syndromes paratuberculeux*. Enfin il est possible aussi que les défenses, s'exerçant d'une manière suffisante pour s'opposer à la pullulation du bacille de Koch, soient cependant insuffisantes à le mettre totalement hors de cause : le germe trouve dans les conditions de terrain qui lui sont offertes un milieu où il peut végéter sous une forme différente de la forme bacillaire; aux modifications morphologiques correspon-

dent des aptitudes pathogènes différentes ; la conséquence de ces transformations, de ces mutations du germe en fonction du terrain est l'apparition des *syndromes métatuberculeux*.

Dans cette conception qui tient compte des interréactions réciproques entre le virus et le terrain, qui fait état des données les plus contemporaines sur le polymorphisme du virus tuberculeux, les manifestations arthritiques se rangent dans le groupe des syndromes paratuberculeux. Elles devraient alors être considérées comme la traduction d'une réaction de défense vis-à-vis du bacille de Koch. Il est bon de préciser qu'il n'entre nullement dans la pensée de l'auteur que le seul bacille de Koch soit responsable de la diathèse arthritique ; d'autres facteurs peuvent en commander l'apparition : la syphilis, de mauvaises conditions d'hygiène alimentaire ou générale, des intoxications variées. Mais, pour le sujet qui nous occupe, il n'est pas sans intérêt de souligner que le virus tuberculeux peut, suivant les cas, se comporter, soit comme un simple saprophyte, soit comme un *microzyma physiologique*, pour reprendre une expression de Béchamp, dont les travaux sont injustement oubliés, soit comme un agent pathogène ou *microzyma pathologique*.

Qu'un agent animé puisse développer, aussi bien que des effets pathogènes particuliers, des viciations nutritives, n'est pas une pure vue de l'esprit. Il ne serait pas malaisé de trouver dans la biologie générale la confirmation indéniable de ce fait. Les remarquables expériences de Noël Bernard sur la germination des Orchidées témoignent éloquentement d'une double influence, nutritive parfois, parfois aussi pathogène, du champignon parasite sur le végétal. Il résulte même des expériences de Metalnikov sur la vaccination des chenilles par le Vibriion cholérique, que les modifications nutritives (les anticorps jouent un rôle très effacé), peuvent se transmettre par hérédité. Il ne saurait donc être considéré

comme illégitime d'admettre, que les réactions humérales suscitées dans l'organisme humain par l'intervention du germe tuberculeux, dont chacun subit peu ou prou les atteintes et qui se montre si rebelle à la destruction, sont à l'origine de nombreux états qualifiés arthritiques. Ainsi envisagé, le problème des rapports entre arthritisme et tuberculose paraît singulièrement suggestif. Il importe maintenant d'en transposer les données sur un plan moins spéculatif. Le terrain arthritique, lorsque des actions spontanées ou thérapeutiques n'en corrigent pas les éléments, oriente volontiers les sujets vers des syndromes nettement pathologiques qui ne sont autres que les maladies dites de la nutrition : diabète, goutte, rhumatisme chronique, obésité, lithiases, sclérose artérielle. Nous sommes donc fondés à voir dans ces états qui relèvent en fait de l'exagération des désordres métaboliques de la diathèse arthritique, la résultante de défenses vis-à-vis de la tuberculose, dans certains cas au moins, car, nous y insistons, ces manifestations réactionnelles n'ont pas pour seul point de départ la réponse à l'infection tuberculeuse.

Nous objectera-t-on que les diabétiques offrent un terrain favorable au développement de la tuberculose ? Cette remarque, fort juste, ne peut être tenue pour un argument péremptoire : il conviendrait, pour qu'elle eût une valeur, que le diabète procédât toujours d'un même mécanisme et ce n'est pas le cas. Il est, certes, certains diabètes qui disposent à la tuberculose, mais il en est aussi qui ne confèrent aucune orientation de cet ordre. C'est qu'à côté de diabètes qui sont dus à une insuffisance de stockage des glucides, il en est d'autres qui résultent de l'insuffisance de la glycolyse et nous pensons que parmi ces derniers, certains au moins, du fait même de l'imperfection des dégradations successives qui marquent les étapes de la glycolyse, engendrent des conditions humérales favorables au développement de scléroses.

Or il serait peut-être malaisé de trouver beaucoup de diabétiques arthritiques ayant évolué vers la tuberculose. Nous reviendrons plus loin sur le sujet, nous bornant, pour le moment, à réfuter à l'avance une objection aisée à prévoir.

Examinons maintenant ce qui se passe chez un sujet qui commence une tuberculose. Les troubles de la nutrition générale ouvrent d'ordinaire la scène, et, dès avant que les investigations cliniques ou radiologiques aient apporté la preuve de la tuberculose, l'amaigrissement a attiré l'attention dans nombre de cas. Le pannicule adipeux se réduit progressivement, les masses musculaires diminuent de volume. Nous remarquerons aussi certains modes d'entrée dans la tuberculose qui n'ont peut être pas été suffisamment pris en considération, et qui consistent en algies variables dans leur siège, en phénomènes dyspeptiques et troubles du caractère ou de l'affectivité, associés à une asthénie plus ou moins importante et à des symptômes respiratoires : ces états ont à notre avis une importance particulière parce qu'ils préludent à des épisodes tuberculeux d'évolution favorable.

Bien plus intéressante encore est l'observation à distance des tuberculeux guéris : d'une manière assez précoce on assiste, dans l'ordre des phénomènes de la nutrition, à la récupération d'un certain embonpoint, qui peut aller parfois jusqu'à l'obésité, à une augmentation de volume des masses musculaires; parfois, à échéance plus ou moins lointaine, à l'installation de lithiase urinaire ou biliaire ou encore d'arthralgies, ou de sclérose broncho-pulmonaire se traduisant par de l'asthme. Nous négligeons volontairement nombre de particularités évolutives moins directement en rapport avec le point précis qui nous intéresse, nous attachant plus spécialement à la question des syndromes arthritiques dans leurs rapports avec la tuberculose.

Il ne nous semble pas excessif de souligner, après ce bref exposé de certaines éventualités que réalise l'évolution de la tuberculose, combien il paraît légitime de voir dans certains faits cliniques de nature arthritique autant la traduction d'un état humoral modifié par le bacille de Koch que l'expression d'une défense excessive vis-à-vis du bacille. Il nous apparaît au surplus que le métabolisme de nombreux éléments constituant la substance vivante peut tenir un rôle défensif, autrement dit que les facteurs chimiques de défense sont multiples suivant le cas; c'est un trouble de métabolisme des graisses qui en est cause (obésité), ou des lipoides (lithiase cholestérinique), ou de la chaux, associée ou non aux lipoides (sclérose), ou du phosphore (lithiase phosphatique) ou des nucléo-protéiques (lithiase uratique), pour ne nous en tenir qu'à des faits dûment établis.

La même constatation s'impose si l'on récapitule les acquisitions d'ordre expérimental. Les constatations de Metchnikoff relatives à la tuberculose expérimentale de la Gerbille, que nous avons précédemment rappelées, témoignent du rôle de la chaux et rejoignent les résultats anatomo-cliniques de la pathologie humaine, les observations faites sur l'immunité relative des chauffourniers. On sait d'ailleurs que la recalcification, à la suite des travaux de Ferrier, est une pratique thérapeutique courante à l'égard des tuberculeux.

Le rôle des graisses est établi par les constatations d'Arloing et Delore, qui montrent la valeur empêchante des savons de soude sur la tuberculose; par celles des améliorations enregistrées par le traitement (préconisé pour le traitement de la lèpre par Rogers) de la tuberculose par des savons obtenus de l'huile de foie de morue ou de l'huile de chaulmoogra (morrhuate ou gydnocardate de soude), par l'administration, à l'heure actuelle encore en honneur dans certains milieux, d'huile

1. Les recherches confirment celles, antérieures, de Noguchi.

de foie de morue. H. Claude de son côté, avait depuis longtemps remarqué l'action favorable sur la tuberculose expérimentale des lipoïdes, plus spécialement de la lécithine. Plus près de nous, Leuret et Caussimon ont préconisé les injections de sels de choline, en vue de susciter une augmentation du taux du cholestérol. D'autres thérapeutiques, glycérophosphates alcalins, opothérapie splénique (Bayle) se rattachent vraisemblablement à la notion du rôle protecteur des lipoïdes.

En somme, de l'ensemble des considérations que nous avons énoncées et qui n'ont nullement la prétention de constituer une revue complète, se dégage la conclusion que les facteurs chimiques de l'immunité antituberculeuse mettent en jeu les métabolismes les plus divers. De là la pensée qu'il ne serait nullement impossible d'admettre, à titre d'hypothèse, que le facteur le plus important parmi les agents chimiques de défense pourrait être un principe susceptible de dériver de la plupart des éléments constitutants de la substance vivante, un produit du métabolisme intermédiaire qui serait commun aux métabolismes fondamentaux. Mais comment nous diriger à la recherche de ce principe chimique ? C'est ce que nous allons essayer de nous demander.

CHAPITRE III

DES RAISONS QUI PERMETTENT DE SOUP- ÇONNER L'INTERVENTION DE L'ACIDE OXA- LIQUE DANS LES PROCESSUS D'IMMUNITÉ.

L'idée d'accorder un rôle de défense antituberculeuse à l'acide oxalique est née d'une série de considérations que nous allons passer en revue. C'est la clinique qui nous l'a tout d'abord suggérée en nous amenant à la conviction que de tous les états qui préludent à l'installation d'une bacillose ou qui s'installent après sa guérison, l'un des plus fréquents est le syndrome de psychasthénie anxieuse ou de psycho-neurasthénie. Nous avons déjà fait état précédemment de la psychasthénie pré-bacillaire; la psychasthénie des tuberculeux guéris est plus importante encore du point de vue qui nous intéresse.

MM. Euzière et Pagès, dans une étude consacrée à ce syndrome, ont montré la fréquence des périviscérites digestives droites chez les sujets qui en sont atteints et ils considèrent que ces périviscérites sont le plus souvent en rapport avec une tuberculose fruste. On trouvera un exposé de ces idées dans la thèse de Francis Jaulmes. Pagès, de son côté, considère la psychasthénie hypochondriaque et anxieuse comme un véritable état mental des périviscérites; il admet que, dans nombre de cas, elle doit être rangée parmi les syndromes paratuberculeux. En fait, on observe quelquefois les alternances de psychasthénie et de poussées tuberculeuses caractérisées,

exactement comme on les a signalées pour la démence précoce.

De là l'intérêt qui s'attache pour notre étude à déceler le déterminisme de ces syndromes psychasthéniques. Les travaux de Loeper nous ont orienté vers la possibilité de l'intervention de l'oxalémie. En effet, parmi les états au cours desquels cet auteur a décelé un taux élevé d'oxalémie figure la psychasthénie. Voici d'autre part la description de l'oxalémique, telle que la trace Loeper : « L'oxalémique est un être nerveux, irritable et fatigué, fréquemment dyspeptique et douloureux. De plus, comme l'a très bien vu Teissier, il est aussi un dysurique, parce qu'il élimine, par l'urèthre, des cristaux oxaliques irritants. Et il est, contrairement à l'uricémique, un hypotendu. »

» A un degré de plus, sa dyspepsie se manifeste par des malaises pénibles ou par des douleurs tardives; les algies abdominales et les coelialgies évoluent vers les crises gastro-entéralgiques véritables; les douleurs rénales s'accompagnent d'hématuries, et les raideurs articulaires de déformations des petites jointures. Quelquefois aussi, les selles contiennent du mucus et la mucorrhée apparaît. »

N'est-ce pas là le tableau du psychasthénique? Rien n'y manque, que le détail des réactions nerveuses, l'angoisse notamment qui, jointe à l'obsession entretenue par les troubles de la cœnesthésie crée la phobie des psycho-neurasthéniques.

L'oxalémie serait-elle un facteur chimique de résistance à la tuberculose? Telle est la question que nous nous sommes posée. Avant de nous attacher à chercher dans l'expérimentation la réponse à y faire, nous nous sommes demandé si cette hypothèse était plausible et il nous a paru qu'elle l'est en effet.

Sans sortir de l'étude de la psychasthénie hypocondriaque quelques considérations plaident en sa faveur. Il est incontestable en effet que le syndrome psychas-

thénique peut se montrer en rapport, avec ou sans péri-viscérisme, avec la syphilis, la colibacillose, l'helminthiase intestinale etc. Or si nous ignorons les rapports de l'oxalémie avec la syphilis, Loeper nous révèle que Schittenhelm a montré que le colibacille développe sur les milieux de culture la production d'acide oxalique, et ses propres recherches établissent que l'helminthiase peut créer l'oxalémie, premier point d'un certain intérêt. D'autre part les expériences de Paul Bordet établissent que l'animal tuberculisé par le B. C. G. répond par une réaction allergique à l'injection de colibacille et on a quelquefois signalé l'amélioration d'une tuberculose lors d'une helminthiase. Le rapprochement de constatations pareilles ne s'oppose donc nullement à notre hypothèse de travail.

Nous remarquerons encore que Vaudremer prépare son vaccin, à l'aide duquel on a obtenu de beaux succès dans le traitement de tuberculoses externes, en réalisant une atténuation du bacille par culture sur un milieu où on a d'abord cultivé de l'*Aspergillus*. Si l'on considère que Raulin, cité par Loeper, a constaté la production d'acide oxalique dans les milieux où pousse l'*aspergillus*, on nous concèdera qu'il n'est nullement insoutenable que cet acide oxalique a pu modifier en l'atténuant la virulence du bacille de Koch.

La même remarque peut, encore que d'une manière moins formelle, être faite à propos des conclusions d'Auclair sur l'état réfractaire à la tuberculose humaine des oiseaux. Pour cet auteur, c'est à un principe d'origine pancréatique qu'il conviendrait d'attribuer cet état réfractaire. Le pancréas, incontestablement, intervient dans le métabolisme de l'acide oxalique puisque l'insuline, entre les mains de Loeper, s'est montrée capable d'abaisser l'oxalémie,

Si nous ajoutons que, suivant Loeper et Schulmann, l'acide oxalique favorise la précipitation des sels cal-

ciques, alors que ce phénomène est un des modes de guérison des lésions tuberculeuses; que l'acide oxalique est un réducteur énergétique, alors que les localisations du bacille de Koch témoignent en faveur de la nécessité, pour son développement, d'oxydations énergiques, nous aurons rassemblé un faisceau d'arguments quine sauraient, certes, constituer une preuve du rôle que nous serions enclin à faire jouer à l'oxalémie dans l'immunité antituberculeuse, mais qui donnent néanmoins un fondement solide à notre hypothèse de travail.

Peut-être pourrions-nous aussi rappeler que l'acide oxalique semble pouvoir se développer aux dépens des constituants les plus divers de la substance vivante ou des matériaux nutritifs. Voici ce qu'écrit Achard sur ce sujet : « Les graisses et les hydrates de carbone peuvent engendrer (de l'acide oxalique), d'après Prout, Müller, Kölliker. C'est toutefois une source peu importante d'après Mills. On sait, notamment par les recherches d'Hildebrandt, que les transformations du glucose dans l'organisme vivant peuvent engendrer de l'acide oxalique. Ce sont surtout les albuminoïdes qui d'après Salkowski, produisent de l'acide oxalique et spécialement les aliments riches en purines, d'après Lecœur et Lommel, les corps puriques, suivant Jastrowitz et Samson; la gélatine en produit aussi et, pour cette raison, le tissu conjonctif plus que le muscle. D'après Sarvonat, l'acide oxalique se trouve parmi les produits de destruction de l'acide urique par le radium ».

» Quant à l'acide oxalique d'origine endogène, elle est attestée par sa production dans le jeûne. Il est vraisemblable qu'elle résulte aussi de la désassimilation des gélatines, nucléines, purines et de la créatine, par suite de la destruction du tissu conjonctif, des noyaux, des muscles ».

Citons encore Loeper, qui est un des auteurs qui se

sont le plus intéressés à l'étude de l'oxalémie : « Je n'hésite pas à affirmer que l'oxalémie peut avoir son origine dans un trouble du métabolisme des tissus. Les substances qui y parviennent sont, comme le disait justement Lambling, imparfaitement comburées, et l'acide oxalique résulte de leur combustion à l'étouffée. Et ces substances sont le glyocolle, probablement aussi les nucléo-protéides, les gélatines et l'acide urique, et parfois aussi les sucres. Il ne faut pas oublier, en effet, que la nucléine se transforme naturellement en alloxane, acide parabanique et en acide urique et que ces substances évoluent, naturellement aussi, vers l'acide mésoxalique, vers l'acide oxalique et l'urée. Il ne faut pas oublier non plus que le sucre peut donner naissance à l'acide oxalique, parce que sa constitution chimique en est assez voisine ; que l'acide sulfurique effectue cette transformation *in vitro*, et que l'acide oxalique a été, pour cette raison, appelé acide saccharin. Ces transformations expliquent déjà la naissance de l'acide oxalique dans les tissus. Elles expliquent aussi la formation d'acide oxalique alimentaire, car l'alimentation introduit chaque jour des gélatines, du glyocolle, des nucléo-protéides et des sucres.

» Mais il y a plus : certains aliments introduisent l'*acide oxalique en nature* sous forme d'oxalate de soude ou de potasse, tels la rhubarbe, l'oseille, le chocolat, le cacao, etc., et cet acide transformé peut pénétrer dans l'organisme et augmenter l'oxalémie »

» Ce ne sont pas encore les seules sources d'acide oxalique alimentaire. Dans l'intestin, l'acide oxalique peut naître de la fermentation microbienne des résidus alimentaires eux-mêmes ».

Nous concluons de cet examen critique préalable de notre hypothèse de travail en disant que nous ne trouvons dans les données relatives à l'acide oxalique, aucune raison qui puisse *a priori* la faire rejeter. Dans ces conditions, nous nous sommes donné pour tâche de la soumettre au contrôle du laboratoire.

CHAPITRE IV

RECHERCHES PERSONNELLES

Nous avons, pour vérifier le rôle possible de l'oxalémie dans l'immunité antituberculeuse, procédé à un certain nombre de recherches. Il convenait en premier lieu de savoir le taux de l'oxalémie chez les tuberculeux avérés et de noter s'il existe une relation entre le chiffre enregistré dans chaque cas et l'allure clinique de la maladie; accessoirement, de doser l'acide oxalique dans le sang des sujets atteints de syndromes paratuberculeux tels que la psycho-neurasthénie où nous soupçonnons l'intervention de l'oxalémie. Quel que soit le résultat de ces investigations initiales, il était intéressant de procéder à la même recherche sur les animaux réceptifs ou réfractaires à la tuberculose humaine; dans l'hypothèse où nos inductions théoriques seraient vérifiées pour l'homme nous aurions peut-être par les recherches sur l'animal, d'intéressants aperçus sur la valeur biologique générale du facteur oxalémie.

Par ailleurs il était indiqué d'observer l'action de l'acide oxalique sur le bacille de Koch *in vitro* et *in anima vili*. Si en effet, comme nous l'admettons, l'acide oxalique s'oppose au développement du bacille, on doit observer des modifications morphologiques et des variations du pouvoir pathogène sous son influence.

A ces expériences principales, nous avons été appelé, au cours de nos recherches, à ajouter un certain nombre, d'investigations relatives à l'étude de l'allergie sous divers aspects où intervient l'acide oxalique.

C'est dans cet ordre que nous exposerons les résultats analytiques de notre expérimentation.

1. *L'oxalémie chez les tuberculeux et les psycho-neurasthéniques.* — Les dosages ont été effectués à l'aide de la technique préconisée par le Professeur Loeper; une seule modification y a été apportée sur les conseils de Mlle Vernière, docteur en pharmacie, que nous remercions d'avoir mis sa compétence chimique à notre disposition pour l'exécution d'un certain nombre et d'avoir bien voulu surveiller nos manipulations : cette modification consiste à employer pour le dosage terminal de l'acide oxalique le permanganate N/100 au lieu de N/10 pour réduire les causes d'erreur.

Fer...	Sanatorium de Belle-Vue service de M. le Docteur Brissaud.	0 gr. 06	Tuberculose excavée Pneumothorax efficace Evolution nettement favorable.	Entre à l'hôpital pour hémoptysie massive. Est ensuite dirigé sur le sanatorium de Belle-Vue en juin 1933. Tubercu- lose fibro-caséuse avec spéléonque sous claviculaire gauche. Pneumothorax thérapeutique créé le 6 juillet 1933. Température redevenue normale, bacilloscopie négative, prise, reprise de poids. Etat général excellent.
Se.. Louis	Id.	Indosable	Tuberculose excavée. Pneumothorax ineffi- cace, évolution len- tement défavorable.	Entre au sanatorium en janvier 34. Tuberculose ulcéro- caséuse à géodes multiples. Aspect en paté de foie de tout le poumon gauche. Etat général précaire. Tempé- rature élevée. Pneumothorax thérapeutique créé au début de février 1934. Les bacilloscopies restent posi- tives, la température élevée, l'état général mauvais.
Del...	Id.	0,063	Tuberculose excavée Pneumothorax efficace évolution lentement fa- vorable.	Malade depuis 1932. Pneumothorax créé au cours d'un séjour à Angoulême. Amélioration notable. Dirigé en- suite sur le sanatorium de Belle-Vue. Les bacilloscopies sont négatives depuis mars 1934. La température est redevenue normale.
Ped...	Id.	Indosable	Tuberculose excavée, nullement influencée par la phrénicectomie évolution défavorable rapide.	Aspect en mie de pain du lobe supérieur gauche avec perte de substance. Grissaille du poumon droit. Tem- pérature élevée. Phrénicectomie en mars 1934. Bacillos- copies très positives. Fièvre élevée.
Pl...	Id.	0,07	Pneumothorax spon- tané. Tuberculose uni- latérale à évolution favorable.	En 1932, hémoptysie d'alarme. Crisaline à haute dose. Rechute en fin 1933. Nouvel épisode aigu au début 1934. Pneumothorax spontané. Entre au sanatorium avec un épanchement mobile. La partie visible du pou- mon offre une image normale. Légère diminution de transparence du côté opposé. Bacilloscopie faiblement positive. Reprise de poids, température sub-normale.

Cr... M.	Sanatorium de Belle-Vue service de M. le Docteur Brissaud.	0,07	Tuberculose fibro-casé- euse excavée unilaté- rérale avec tendance marquée à la fibrose. Pneumothorax.	Entre au sanatorium avec bacilloscopie légèrement positive (1 par champ), température légère. Tousse et crache peu. Crissaille du sommet gauche. Le reste de la plaque pulmonaire est voilé avec quatre à cinq petites spélonques superposées. Diaphragme bloqué. Pneu- mothorax en avril 1934, puis section de bride. Amélio- ration notable.
C...	Salle Combal, service de M. le Professeur Rimbaud	0,01	Tuberculose avancée.	Evacué d'un sanatorium sur l'hôpital. Signes humides, obscurité respiratoire, mauvais état général.
Se...	Salle Combal, service de M. le Professeur Rimbaud	0,009	Tuberculose évolutive avancée.	Tuberculose caséuse excavée sans la moindre tendan- ce à la fibrose. Bacilloscopie fortement positive. Mauvais état général.
Do...	Id.	0,008	Tuberculose évolutive avancée.	Infiltration des sommets. Pommehures bilatérales. Bruits humides. Température élevée.
Tr...	Id.	0,018	Tuberculose évolutive avancée.	Malade depuis 6 ans. Mauvais état général (perte de la moitié de son poids). Tuberculose caséuse bilatérale avec pertes de substance multiples à droite.
Ro...	Salle Fouquet, service de M. le Professeur Rimbaud	0,02	Tuberculose évolutive.	Lésions de type broncho-pneumonique, avec perte de substance. Etat général médiocre.
Ta...	3 ^e contagieux, service de M. le Professeur Rimbaud	0,019	Tuberculose avancée.	Tuberculose évoluant de longue date. Température élevée.
Dau...	Id.	0,01	Tuberculose avancée.	
Ra...	Id.	0,01	Tuberculose avancée.	

Sc...	3 ^e contagieux, service de M. le Professeur Rimbaud	0,02	Tuberculose avancée.	
R... Pierre	Service de M. le Doyen Euzière	0,1 ; ;	Psychasthénie.	
R... Félicie	Id.	0,03	Psychasthénie.	
Ar...	Salle Leenhardt, service de M. le professeur Giraud	0,009	Tuberculose fibro-ca- séeuse à évolution len- te.	Tuberculose à forme hémoptoïque ayant entraîné l'ad- mission à l'hôpital en 1928. Spélonque du sommet cli- nique et radiologiquement constatée. Actuellement sommet absolument opaque aux rayons. Bacilloscopie positive.
To...	Id.	0,019	Tuberculose fibro-ca- séeuse à évolution lente	Fréquents épisodes respiratoires de l'enfance. Tuber- culose à forme hémoptie que ayant entraîné l'admission à l'hôpital en 1911. Spélonque du sommet cliniquement et radiologiquement démontrée dès cette époque. Bacilloscopies positives par intermittence.
So...	Asile de Font d'Aurelle, service de M. le Docteur Louis Pagès.	0,008	Etat pré-terminal.	Tuberculose pulmonaire évoluant chez un dément précoce.
Ch...	Id.	0,01	Tuberculose non évolu- tive.	Hémoptysie en 1931. Actuellement tuberculose cicat- ricielle avec bacilloscopie négative, sans signes géné- raux chez un persécuté.
Em...	Id.	0,016	Bronchite chronique.	Bronchite chronique évoluant chez un arabe, s'étant accompagnée d'hémoptysies n'ayant jamais fait leur preuve bacillaire. Ne s'agit-il pas plutôt d'une bronchite berbère ?

Al... Léon	Asile de Font d'Aurelle, service de M. le Docteur Louis Pagès.	0,018	Tuberculose avancée.	Infiltration du sommet gauche avec spéléonque sous-claviculaire. Aspect en mie de pain du reste du poulmon. A droite fines pommelures avec réaction fibreuse. Tuberculose évoluant chez un dément précoce.
Iz...	Asile de Font d'Aurelle, service de M. le Docteur Hugues	0,027	Pleurésie purulente.	Episode pulmonaire aigu en avril 1934. Depuis cette époque hémoptysies à répétition. Température élevée. Baciloscopies négatives. Vomique le 15 juin 1934. Comitialité avec antécédents bacillaires familiaux.
X...	Id.	0,037	Tuberculose à évolution lente.	Episodes pulmonaires discrets, de nature bacillaire microscopiquement démontrée. Fibrose diffuse des poulmons évoluant chez une demente précoce.
D ^r D...	malade privé	0,023 laboratoire Camo de Perpignan	Psychasthenie hypo- chondriaque.	
Mlle X...	Id.	0,009 Professeur Cristol	Etat psychasthénique.	Evolution vers schizoïdie.

Nota. — Nous avons constitué un dossier relatif à l'oxalémie des psychasthéniques comportant un nombre assez élevé de dosages (une douzaine environ), le dossier a été égaré au cours de modifications apportées à l'intérieur du laboratoire, et nous ne pouvons par suite produire nos chiffres. Nous affirmons toutefois avoir toujours trouvé des taux élevés, allant de deux à neuf centigrammes. Ce dernier taux pour lequel nos souvenirs sont très nets, a été trouvé chez une psycho-neurasthénique présénile du service de M. le Doyen Euzière.

Les résultats que nous venons de produire témoignent d'un remarquable parallélisme entre le taux de l'oxalémie et la gravité de la tuberculose et il ne serait pas excessif de tenir une oxalémie élevée pour l'indice d'un pronostic favorable. Ceci est à ce point vraisemblable qu'à deux reprises nos résultats paraissant contredire les données cliniques, une vérification ou l'évolution a fait modifier le diagnostic primitif. Un malade en traitement au sanatorium de Bellevue, que l'on nous avait signalé comme un tuberculeux évolutif alors que nous avions une oxalémie de 0,07c tg. était en réalité très amélioré par un pneumothorax. Une malade de l'asile d'aliénés, comitiale, considérée comme tuberculeuse évolutive du fait d'hémoptysies à répétition avec fièvre élevée et ayant une oxalémie à 0,027, a eu depuis une pleurésie purulente avec vomique et la recherche du bacille de Koch a été négative à plusieurs reprises.

Chez les psychasthéniques le taux d'acide oxalique a toujours été trouvé élevé. Seul fait exception le cas de Mlle X... pour qui le professeur Cristol a donné le chiffre de 0,009; mais en fait il ne s'agit pas d'une psychasthénie pure, mais d'un cas qui devrait plutôt être étiqueté délire hypocondriaque et nous paraît beaucoup plus apparenté à la schizoïdie qu'à la psychasthénie proprement dite.

Il semble donc que cette première série de recherches apporte une justification de la valeur de l'oxalémie dans l'immunité antituberculeuse.

II. *L'oxalémie chez certains animaux plus ou moins réceptifs au bacille de Koch humain.* — Nous avons exploré à ce point de vue des cobayes, des lapins, des oiseaux de basse-cour, des bovidés, des chèvres et aussi, en raison de l'intérêt particulier qu'elles présentent du fait de leur immunité naturelle, des chenilles,

Voici les résultats que nous avons obtenus :

A. *Oiseaux.*

a) Dindon	(moyenne de dosages effectués sur le sang de 4 animaux)	0 05 ctg.‰
b) Poulets	(moyenne de deux dosages sur le sang de 2 animaux)	... 0 05 ctg.‰
c) Oie	(un seul dosage)	0 042 ‰
d) Pintade	(un seul dosage)	0 145 ‰
e) Pigeon	(un seul dosage sur le mélange du sérum de 6 animaux).	0 16 ‰

B. *Chenilles.*

Nous avons procédé à un certain nombre de dosages qui ont été pratiqués sur le produit de trituration d'un poids déterminé de chenilles dans une certaine quantité d'eau; la trituration a été faite tantôt à froid, tantôt à chaud et dans ce dernier cas nous portions le produit de la trituration à l'ébullition à feu doux pendant un quart d'heure; quel que fût le mode opératoire il était procédé à la filtration d'abord sur un linge fin, ensuite sur filtre en papier. Le volume du suc obtenu (qui passait peu à peu quand l'opération était pratiquée à froid du jaune verdâtre à une teinte gris foncé du fait vraisemblablement d'actions oxydasiques) était noté et le chiffre d'acide oxalique obtenu était rapporté au kilog du poids d'animal. Nous avons été très surpris de l'importance des chiffres obtenus et soupçonné une cause d'erreur introduite par les aliments contenus dans le tube digestif des animaux. Nous avons alors procédé à des dosages comparatifs sur des chenilles fraîchement récoltées et sur des chenilles soumises à un jeûne prolongé; dans ce dernier cas la teneur en acide oxalique était notablement réduite. Voici les chiffres enregistrés ;

a) *Processionnaires du pin.*

1 lot fraîchement récolté et traité à froid 1 gr. par kilog

Même lot après 6 jours de jeûne traité à

froid 0 31 —

Même lot après 6 jours de jeûne traité à

l'ébullition 0 932 —

b) *Pieris brassicae.*

1 lot traité à chaud sitôt après la récolte 2 04 —

c) *Variété non identifiée recollée au voisinage du laboratoire.*

1 lot traité à chaud sitôt après la récolte 2 20 —

d) *Saturnia pyri.*

1 lot traité à chaud après 48 heures de

jeûne. 0 37 —

C. *Mammifères.*

a) Cobaye (moyenne obtenue à partir de plusieurs animaux) 0 0189‰

b) Lapin (reconnu plus tard spontanément tuberculisé) 0 0105‰

c) Lapin tuberculisé expérimentalement 1 mois avant dosage) 0 0084‰

d) Lapin tuberculisé expérimentalement 1 mois avant dosage et traité par gluconate de chaux 0 0126‰

e) Lapin (tuberculisé expérimentalement avant dosage et traité par gluconate de chaux et acide oxalique) 0 0252‰

f) Cheval 0 02 ‰

g) Mouton 0 033 ‰

h) Bœuf (moyenne de trois dosages) 0 0242‰

i) Chèvre (moyenne de trois dosages) 0 0184‰

Encore qu'il eût été désirable de pouvoir produire de plus nombreux dosages, il semble qu'il se dégage des résultats obtenus l'impression d'un parallélisme incontestable entre les chiffres enregistrés et les notions acquises sur la plus ou moins nette immunité de telle ou telle catégorie d'animaux. Si des recherches de contrôle se montraient confirmatives, il y aurait toutes raisons d'admettre que l'acide oxalique a une valeur très générale dans la protection de l'organisme vis-à-vis du bacille tuberculeux (de type humain tout au moins).

III. Action de l'acide oxalique sur la tuberculose expérimentale. — Nous avons institué pour éprouver cette action deux séries d'expériences. Convaincus que le facteur prépondérant de l'immunité antituberculeuse est l'état humoral préexistant à l'infection, nous avons tout d'abord réalisé la tuberculisation de trois cobayes soumis au préalable à l'intoxication oxalique et observé le développement de leur tuberculose comparativement à un animal témoin. Par la suite, nous avons simultanément étudié ce qui se passe après intoxication oxalique de durée moindre avant l'inoculation, et ce que produit l'administration d'acide oxalique à partir de la date de l'inoculation.

1^{re} série expérimentale. — Trois cobayes reçoivent à partir du 21 septembre 1932 en ingestion 1 cc. par jour d'une solution d'acide oxalique à 1 %, puis à partir du 28 septembre 1 cc. matin et soir. Le 17 octobre, ces trois cobayes et un cobaye neuf destiné à jouer le rôle de témoin sont inoculés à la patte postérieure droite avec 1 cc. d'une suspension homogène de bacilles tuberculeux provenant d'une urine tuberculeuse cultivée depuis six mois sur milieu de Löwenstein. Les 4 animaux étaient d'âge et de poids sensiblement identiques.

Le 28 octobre, le témoin commence à développer un abcès et l'on perçoit un petit ganglion inguinal; les autres animaux, le même jour, montrent une réaction très discrète au point d'inoculation, sans ganglion.

Le 31 octobre, un des cobayes soumis à l'intoxication oxalique est trouvé mort dans sa cage. L'autopsie ne révèle pas la cause de la mort : en dehors de l'aspect inflammatoire et lardacé par places du point d'inoculation et d'un minuscule ganglion inguinal on ne découvre à l'examen d'autre lésion qu'une petite tache à la face inférieure du lobe gauche du foie.

Le 8 novembre, le témoin ouvre son abcès. Chez les deux autres cobayes la réaction locale consécutive à l'inoculation a progressivement disparu; par contre dans la région latérale inguinale sont apparus deux petits ganglions jumelés perçus pour la première fois le 6 novembre.

Le 21 novembre, le témoin qui avait considérablement maigri est trouvé agonisant à 17 heures; il est sacrifié par inhalation de gaz carbonique et autopsié immédiatement. L'ouverture du péritoine montre une hémorragie abondante dont l'origine est une rupture du foie : un fragment de ce viscère, du volume d'un dé à jouer et détaché de la partie moyenne du dôme hépatique, est trouvé libre dans la cavité abdominale. Le foie présente sur le lobe droit quelques lésions d'aspect granuleux. La rate paraît saine, les reins, les surrénales également. Sur les poumons, le droit en particulier sont disséminées un certain nombre de granulations. Pas de ganglions médiastinaux. Deux ganglions inguinaux du volume d'une lentille et un gros ganglion de la région latéro-inguinale, du volume d'un haricot, du côté inoculé, ne présentent pas de dégénérescence caséuse à la section; dans la région sous-hépatique présence d'un autre ganglion du volume d'un pois, non caséux également.

Les deux cobayes soumis à l'intoxication oxalique semblent faire assez convenablement les frais de leur tuberculose expérimentale. L'un d'entre eux est sacrifié le 16 janvier 1933, après trois mois par conséquent d'évolution, au cours desquels il avait maigri de 95 grammes. Nous avons noté à l'autopsie : deux gros ganglions inguinaux du côté inoculé, du volume d'un pois chiche; du côté opposé un petit ganglion latéro-inguinal de la dimension d'un grain de chénevis; deux ganglions lombo-aortiques ayant respectivement les dimensions d'un pois et d'un grain de chénevis. Seuls les gros ganglions inguinaux étaient en dégénérescence caséuse. A l'exception du foie qui présentait quelques petites taches grisâtres sur le lobe droit, et des poumons qui montraient l'un et l'autre une seule petite formation d'aspect hyalin, les viscères étaient macroscopiquement normaux.

Chez le dernier survivant du lot, dont nous avons respecté l'évolution, nous remarquons le 3 février, un peu au-dessus et en dehors du point d'inoculation, une tuméfaction de la grosseur d'un pois, qui grossit peu à peu et paraît contracter des adhérences en profondeur, tandis qu'elle s'étend en hauteur et en largeur. Une exploration radiologique nous montre quelle n'affecte aucun rapport avec le squelette. L'animal ne présente pas d'altération sensible de l'état général. Le 8 mars, au cours du gavage destiné à lui faire absorber la dose d'acide oxalique le cobaye, insuffisamment contenu, fait pénétrer profondément la pipette dans l'arrière-gorge et succombe à une syncope, malgré les tentatives de ranimation. A l'autopsie on note : la masse apparue à la patte postérieure droite est un véritable abcès caséux de consistance demi-solide; nombreux ganglions à sièges très variés, ceux de l'aîne droite en dégénérescence caséuse. Le foie ne présente qu'un point suspect à la partie moyenne de la face inférieure; la rate, un peu grosse, est

macroscopiquement normale. Les poumons paraissent peu atteints. Les autres viscères sont macroscopiquement indemnes. Il semble donc que, sans autoriser des conclusions formelles, cette première expérimentation témoigne d'une action de l'acide oxalique sur le développement de la tuberculose expérimentale du cobaye, dans les conditions où nous l'avons fait intervenir. Cette action s'exprime par le fait que l'abcès initial ne s'est pas marqué comme chez le témoin et que l'évolution peut être considérée comme prolongée, en dépit des incidents qui n'autorisent pas une opinion précise sur sa durée réelle. Il est manifeste que le dernier survivant du lot, près de 5 mois après l'inoculation, ne présentait pas macroscopiquement des lésions plus disséminées ni sensiblement plus importantes que le témoin au bout de 34 jours. Un autre point, qui est frappant, c'est la localisation élective des lésions à l'appareil lymphatique et la faible extension viscérale.

Mais plus encore peut-être que ces divers points, il est curieux d'observer le type histologique des lésions. Nous avons malheureusement négligé de prendre des précautions suffisantes pour les trois premiers animaux, et nous avons par suite été privés d'une documentation que nous avons vivement regrettée par la suite. Le cobaye qui a le plus longtemps survécu présentait en effet des lésions où s'inscrit rarement la signature de la tuberculose. Voici d'ailleurs l'interprétation que nous devons à l'obligeance de M. le Docteur Guibert :

Poumon. — Broncho-pneumonie à foyers disséminés sans signe d'inflammation spécifique.

Foie. — Dégénérescence graisseuse à peu près totale, sans aucune réaction leucocytaire.

Rate. — Congestion vasculaire sans réaction leucocytaire; assez nombreux mégacaryocytes (fig. 1).

Ganglion. — Ebauches de follicules de Köster sans cellules géantes.

Deuxième série expérimentale. — La recherche a porté sur quatre lots de cobayes, l'une de trois, les autres de cinq animaux. Le premier lot a servi de témoin. Le deuxième a été soumis à l'ingestion biquotidienne d'un centimètre cube d'acide oxalique à 1 % dix jours avant l'inoculation. Le troisième a été traité de même à partir de l'inoculation. Le quatrième a été soumis à partir du 17^e jour de l'inoculation à l'ingestion quotidienne d'un centimètre cube d'une préparation de tuberculine oxalique; cette préparation étant réalisée par le mélange d'un centimètre cube de tuberculine brute de l'Institut Pasteur à un litre d'acide oxalique à 1^o/100, le mélange homogénéisé par succussion ayant séjourné 48 heures à l'étuve à 38°. Cette dernière tentative expérimentale avait pour objet de rechercher si l'acide oxalique ajouté ne modifie pas les propriétés de la tuberculine de telle façon qu'on puisse par ce procédé envisager une tuberculinothérapie efficace et sans dangers.

L'ensemble de nos cobayes a été inoculé le 18 mars 1933 avec une suspension homogène de bacilles provenant d'une culture sur milieu de Löwenstein d'une urine tuberculeuse et vieille de plusieurs mois. Chez tous les animaux l'abcès s'est formé au 11^e jour avec adénite inguinale. Les cobayes du quatrième lot ont présenté dès l'injection de tuberculine oxalique un fléchissement important de leur poids qui nous a incité à renoncer à l'ingestion quotidienne et à recourir à une seule ingestion hebdomadaire.

Nous avons laissé l'évolution se poursuivre jusqu'à la mort de l'animal. Cette évolution a duré :

1^o pour les trois cobayes du lot n^o 1 respectivement

140, 104 et 119 jours, ce qui donne une durée moyenne de 121 jours.

2° pour les cobayes du lot n° 2 : 107, 35, 149, 134 et 144 jours; durée moyenne : 114 jours.

3° pour le lot n° 3 : 139, 170, 145, 80 et 43 jours; durée moyenne : 115 jours.

4° pour le lot n° 4 : 128, 149, 149, 127 et 134 jours; durée moyenne : 137 jours.

Par conséquent il n'y a pas eu d'influence manifeste des moyens mis en œuvre sur la durée de l'évolution.

Nous ne donnerons pas le détail des constatations macroscopiques, qui étaient très comparables de l'un à l'autre des animaux. Nous soulignerons cependant l'énorme développement de la rate du cobaye 1 du lot n° 2; l'organe mesurait dans ses trois dimensions respectivement : 12, 6 et 1,5 centimètres et présentait un aspect porphyre très particulier. Nous en produisons ci-contre une photographie après ouverture de l'abdomen; sur le flanc droit du cobaye nous avons placé en vue d'une comparaison une rate de cobaye normale¹ (Fig. 2).

1. Cette photographie et les microphotographies qui suivent ont été exécutées par M. A. Herbaut, préparateur au laboratoire d'anatomie pathologique (chef de service : Professeur Grynfeldt).
(Voir cliché ci-contre).



Fig. 2

L'intérêt majeur de cette expérimentation réside dans les résultats de l'examen histopathologique, dû ici encore à l'obligeance de M. le docteur Guibert. En voici l'énoncé détaillé².

« Les examens histopathologiques qui suivent ne représentent qu'un résumé, pour ainsi dire, des lésions observées au niveau de chaque organe : en effet, des circonstances indépendantes de notre volonté ne nous ont pas permis d'exposer ces lésions dans le détail.

2. Certaines pièces n'ont pas été examinées histologiquement, du fait de négligences qui ont rendu les pièces impropres à l'analyse microscopique.

Lot 1.

Cobaye 1. Foie. *Hépatite tuberculeuse dégénérative avec angiocholite subaiguë.* Les travées de Remak présentent des signes de dégénérescence graisseuse diffuse; les sinus sanguins sont gorgés de globules rouges; au niveau des espaces de Kiernan on observe à la fois des follicules de Köster sans cellules géantes et une infiltration de polynucléaires autour des canalicules biliaires.



Figure 3. — Microphotographie à un grossissement moyen, d'un module tuberculeux ganglionnaire composé de plusieurs follicules de Köster qui tendent à confluer, mais dont on distingue cependant les contours en *a*, *b*, *c* par exemple; en *d*, *e*, *f*, cellules géantes.

Ganglion. Adénite tuberculeuse folliculaire giganto-cellulaire. Congestion intense des sinus.

Dépoire.

Rate. Lésions tuberculeuses folliculaires giganto-cellulaires, congestion intense des sinus.

Cobaye 2. *Foie. Hépatite tuberculeuse* folliculaire sans cellule géante; infiltration lympho-histiocytaire diffuse dissociant profondément l'architecture hépatique.

Poumon. Pneumonie tuberculeuse folliculaire giganto-cellulaire.

Rate. Lésions tuberculeuses folliculaires giganto-cellulaires; larges foyers hémorragiques; la plus grande partie du fragment, examiné est en nécrose avancée avec dégénérescence graisseuse.

Ganglion. Littéralement infarci de follicules de Kôster typiques avec cellules géantes (fig. 3).

Cobaye 3. *Foie. Hépatite tuberculeuse* folliculaire pauci-giganto-cellulaire; angiomatose biliaire.

Rate. Lésions tuberculeuses folliculaires giganto-cellulaires.

Poumon. Tuberculose miliaire mixte : péri-bronchique et péri-vasculaire avec follicules et cellules géantes.

Ganglion. Adénite tuberculeuse folliculaire pauci-giganto-cellulaire, processus de sclérose surajouté.

Lot 2.

Cobaye 1. *Rate.* Macroscopiquement énorme et d'aspect porphyre (fig. 2). Histologiquement l'architecture splénique est méconnaissable; ce qui retient avant tout l'attention c'est le processus d'hyperplasie des éléments réticulo-endothéliaux qui réalise des lésions histologiques analogues à celles que l'on a coutume d'observer au cours de la maladie de Hodgkin: à noter toutefois l'absence de cellules de Sternberg typiques et de polynucléaires éosinophiles.

Nous pensons néanmoins que le terme de *réticulo-endothéliose* correspond bien au processus hyperplasique considéré (fig. 4).

Ce tissu splénique présente en outre de vastes territoires de dégénérescence fibrinoïde et de nombreux foyers hémorragiques.

Poumon. Bronchio-alvéolite à foyers disséminés évoluant vers l'alvéolite suppurée.

Foie. Hépatite nodulaire sub-aiguë. Au niveau des espaces de Kiernan on observe une hyperplasie des éléments lymphoplasmo-histiocytaires, qui réalisent des ébauches de follicules de Kôster avec éléments multi-nucléés.

A noter aussi des signes de congestion vasculaire et des suffusions sanguines.

Cobaye 3. *Rate.* Réticulo-endothéliose réalisant une struc-

ture histologique se rapprochant davantage de la *maladie de Hodgkin* que d'un processus de tuberculose folliculaire.

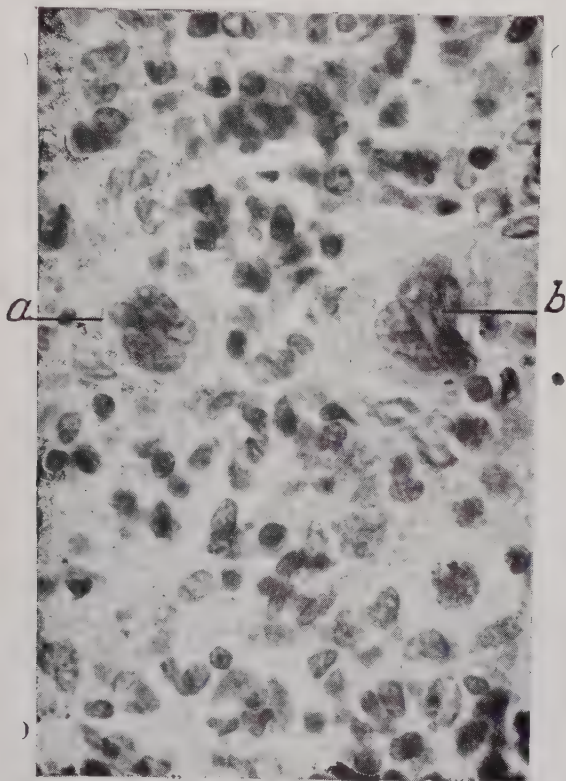


Figure 1. — Microphotographie à fort grossissement d'un territoire splénique riche en mégacaryocytes dont on voit ici deux spécimens *a* et *b*.

Ganglion. Les éléments lymphoïdes ont presque totalement disparu; à leur lieu et place se trouve un tissu fibrillaire très dense, riche en éléments réticulo-endothéliaux hyperplasiés; en somme : *réticulo-endothéliose* à forme lympho-granulomateuse.

Poumon. Broncho-pneumonie à foyers disséminés avec quelques îlots d'alvéolite suppurée.

Foie. Hépatite nodulaire avec ébauches de follicules de Köster; processus important d'*angiomatose biliaire*.

Cobaye 4. Rate. Réticulo-endothéliose à structure nettement nodulaire folliculaire, sans cellule géante; zone de dégénérescence fibrinoïde.

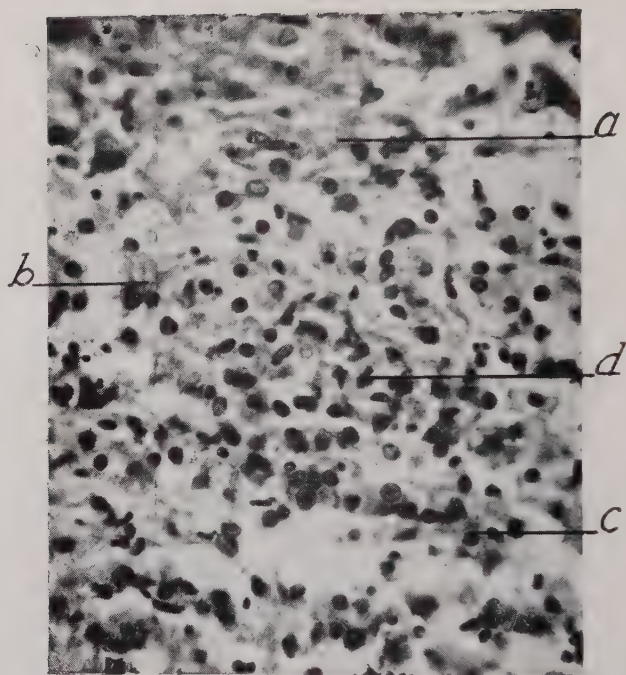


Figure 4. — Microphotographie à un grossissement moyen d'une zone de parenchyme splénique (lot 2, cobaye 1), où l'on observe une hyperplasie des éléments réticulo-endothéliaux avec polymorphisme cellulaire et structure symplas-tique. *a, b, c*, histiocytes hypertrophiés; en *d*, les éléments ont une tendance à constituer un follicule histiocytaire.

Foie. Hépatite nodulaire folliculaire sans cellule géante; infiltration lympho-histiocytaire diffuse.

Poumon. Bronchio-alvéolite à foyers disséminés avec ébauche de follicules de Köster sans cellule géante : ces follicules siègent surtout autour des vaisseaux sanguins.

Ganglion. Réticulo-endothéliose à forme lymphogranulomateuse scléreuse.

Cobaye 5. *Ganglion.* Réticulo-endothéliose à forme lymphogranulomateuse à peu près typique : monstruosité cellulaires, activité amitotique très grande; certains éléments réticulo-endothéliaux monstrueux ou multinucléés paraissent bien représenter des cellules de Sternberg plus ou moins typiques; pas de polynucléaires éosinophiles (fig. 7).

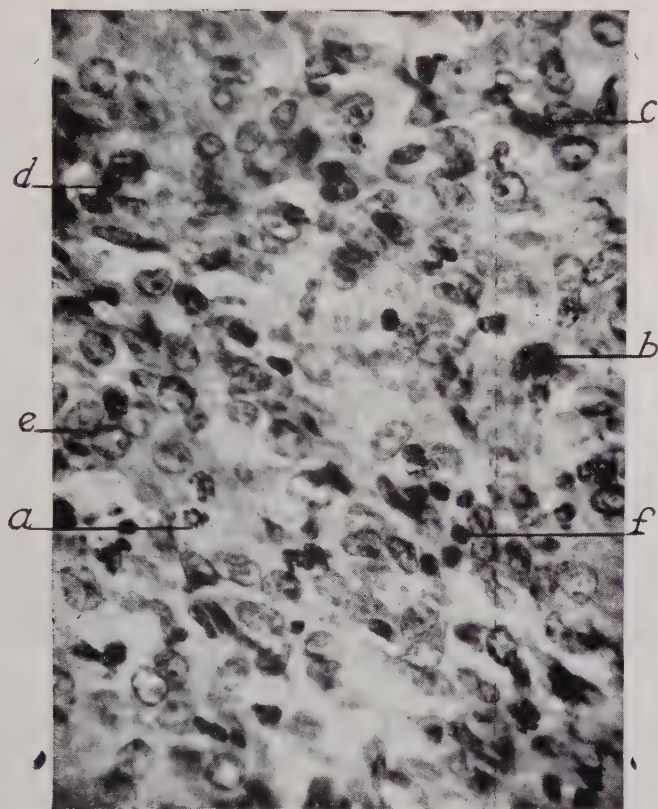


Figure 7. — Microphotographie à fort grossissement d'un territoire ganglionnaire (lot 2, cobaye 5) au niveau duquel le polymorphisme cellulaire s'accompagne d'une hypertrophie nucléaire, réalisant une structure de maladie de Hodgkin à peu près typique.

- a) cellule de Sternberg à protoplasme clair;
- b, c, d) cellule de Sternberg chromophile;
- e) éléments multinucléés;
- f) cellules lymphocytiiformes.

Foie et Rate. Réticulo-endothéliose réalisant suivant les points considérés, soit des ébauches de follicules de Köster, soit des plages d'un tissu lymphogranulomateux (fig. 6).

Poumon. Bronchio-alvéolite à foyers disséminés avec autour des vaisseaux sanguins, des ébauches de follicules de Köster.

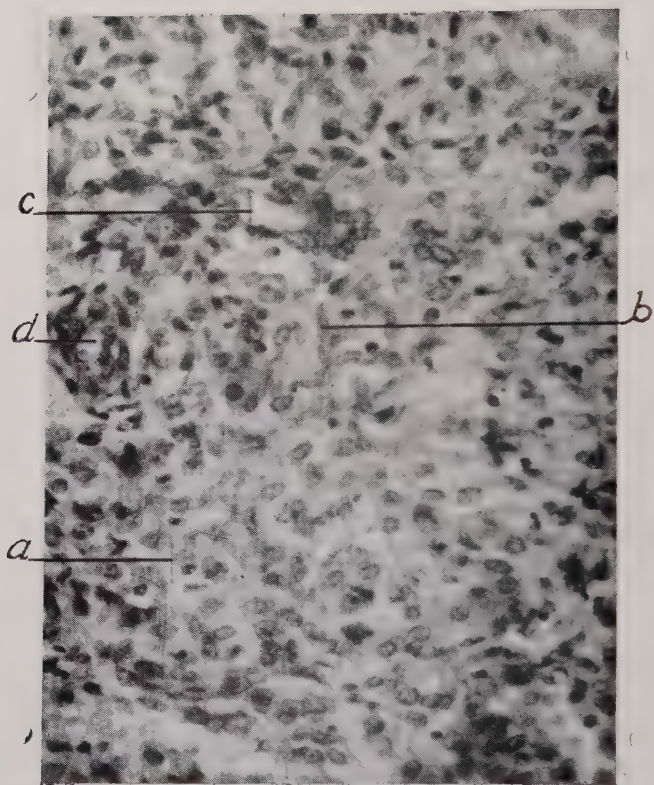


Figure 6. — Microphotographie à un fort grossissement d'un espace de Kiernan (lot 2, cobaye 5) au niveau duquel se trouve une infiltration lympho-plasmo-histiocytaire réalisant un processus de reticulo-endothéliose du type lympho-granulomateux.

- a) zone de polymorphisme cellulaire;
- b) fibrilles collagènes;
- c, d) canalicules biliaires.

Lot 3.

Cobaye 1. Poumon. Alvéolite suppurée.

Pancréas et tissu adjacent. Le parenchyme pancréatique ne retient pas particulièrement l'attention. Le nodule qui lui est contigu représente vraisemblablement un ganglion dont la structure lymphoïde a été profondément bouleversée par un processus d'infiltration lympho-plasmo-histiocytaire, avec même quelques foyers suppuratifs. ¶

Ganglion. Réticulo-endothéliose du type lymphogranulomateux avec début de sclérose.

Foie. Bouleversement à peu près total de l'architecture hépatique par un processus de réticulo-endothéliose du type lympho-granulomateux évoluant vers la sclérose.

Cobaye 2. *Pancréas et tissu adjacent.* Lésions en tous points comparables à celles du cobaye 1 du lot 3.

Rate. Lésions tuberculeuses à peu près typiques : nodulaires, folliculaires, giganto-cellulaires.

Cobaye 4. *Ganglion trachéal.* Réticulo-endothéliose du type de Hodgkin mais d'une architecture nettement nodulaire pauci-giganto-cellulaire avec fibrillogénèse très marquée (fig. 5).

Rate. Réticulo-endothéliose avec gonflement protoplasmique tout à fait particulier comparable aux stades initiaux de la *réticulo-endothéliose de Gaucher* (fig. 8).

Poumon. Bronchio-alvéolite à foyers disséminés évoluant vers un processus de pneumonie pseudo-lobaire. A noter, en certains points, des formations nodulaires lympho-histiocytaires mais riches en polynucléaires neutrophiles.

Foie. Réticulo-endothéliose diffuse; ces lésions d'hyperplasie histiocyttaire correspondent aux espaces de Kiernan au niveau desquels précisément s'observe un processus d'*angiomatose biliaire* réalisant même en certains points de véritables *nodules adénomateux*.

Lot 4.

Cobaye 1. *Ganglion.* Réticulo-endothéliose à type de maladie de Hodgkin avec fibrillogénèse assez marquée et quelques foyers suppuratifs.

Poumon. Broncho-pneumonie à foyers disséminés.

Rate. Réticulo-endothéliose à type de maladie de Hodgkin avec début de fibrillogénèse et de nombreux foyers suppuratifs.

Cobaye 2. *Poumon.* On se trouve en présence d'une hyperplasie des éléments réticulo-endothéliaux constitutifs de la paroi alvéolaire; absence de lésions inflammatoires proprement dites.

Ganglion. Réticulo-endothéliose à type de maladie de Hodgkin avec sclérose assez marquée.

Cobaye 3. *Ganglion.* Réticulo-endothéliose du type de la tuberculose nodulaire avec follicules de Kôster et quelques cellules géantes.

Foie. Lésions mixtes : hyperplasie réticulo-endothéliale au niveau des espaces de Kiernan; foyers suppuratifs diffus;

suffusions sanguines péri-sus-hépatiques; angiomatose biliaire.

Poumon. Broncho-pneumonie à foyers disséminés.

Rate. Réticulo-endothéliose à forme de maladie de Hodgkin aux stades de début.

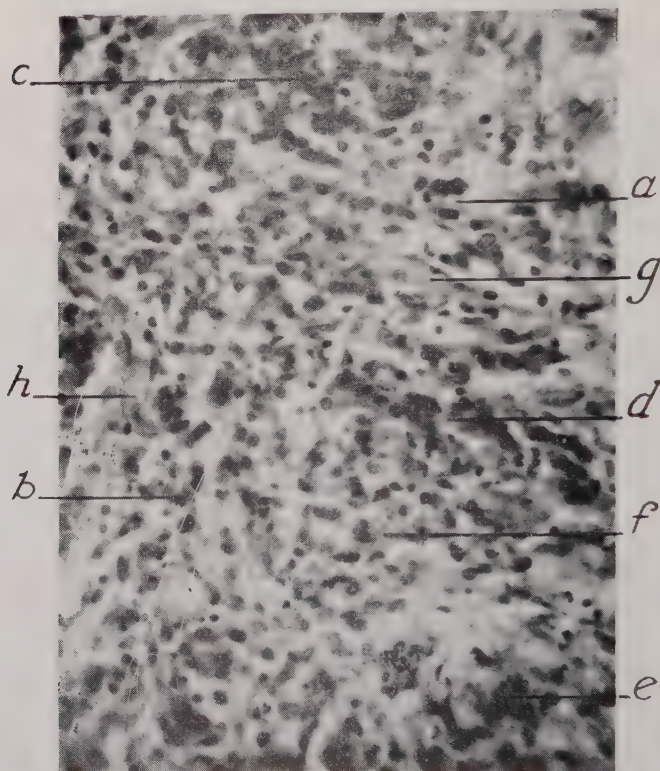


Figure 5. — Microphotographie à un grossissement moyen, d'un territoire ganglionnaire (lot 3, cobaye 4), où l'on observe un processus de réticulo-endothéliose avec polymorphisme cellulaire, rappelant la structure lymphogranulomateuse à la fois diffuse et nodulaire, a, b, cellules lymphocytiformes atypiques c, d, e histiocytes très chromophiles f, ébauche de follicule histiocyttaire g, h, fibrilles collagènes.

Cobaye 4. *Ganglion.* Réticulo-endothéliose à forme de maladie de Hodgkin avec fibrillogénèse très marquée.

Poumon. Nous retrouvons ici les mêmes lésions que pour le cobaye 2.

Rate. Tuberculose typique nodulaire folliculaire giganto-cellulaire.

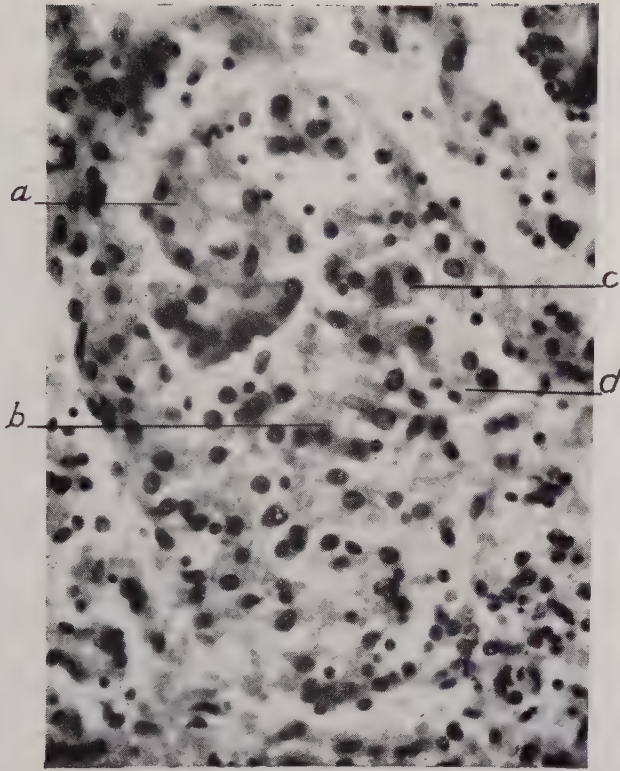


Figure 5. — Microphotographie à un grossissement moyen, d'un fragment de territoire de parenchyme splénique (lot 3, cobaye 4), où l'on observe un sinus sanguin dont les cellules endothéliales *a*, *b*, *c*, *d*, gonflées à la façon des cellules de Gaucher, tendent à combler la lumière du sinus

Cobaye 5. *Foie.* Réticulo-endothéliose de type mixte : maladie de Hodgkin et tuberculose folliculaire; angiomatose biliaire.

Ganglion. Ici encore réticulo-endothéliose de type mixte avec micro-abcès et début de fibrillogénèse.

Poumon. Lésions d'alvéolite hémoleucocytaire.

Rate. Réticulo-endothéliose diffuse du type maladie de Hodgkin.

En dernière analyse, et si nous jetons un regard d'ensemble sur les lésions que nous venons de noter nous voyons que :

1° Seuls les cobayes du lot 1, présentent des lésions de tuberculose plus ou moins typiques : c'est-à-dire nodulaires folliculaires avec ou sans cellule géante.

2° Les cobayes des lots 2, 3 et 4 présentent des lésions mixtes allant depuis les lésions folliculaires nodulaires ou diffuses, avec ou sans cellule géante, jusqu'à la maladie de Hodgkin typique en passant par des stades intermédiaires parmi lesquels nous pouvons ranger une ébauche de lésions comparables à celles que l'on observe au cours de la maladie de Gaucher.

3° Ces processus réactionnels s'accompagnent au niveau du parenchyme hépatique, d'une hyperplasie localisée ou diffuse de canalicules biliaires. D'ailleurs cette « angiomatose biliaire » ne dépasse jamais le stade pré-adénomateux, et traduit, vraisemblablement, un processus d'hyperplasie compensatrice.

4° Les lésions de type lymphogranulomateux présentent ces deux particularités de ne pas comporter de polynucléaires éosinophiles et de se manifester par un grand polymorphisme cellulaire.

Quelle que soit la forme du processus réactionnel envisagé ici, soit les lésions nodulaires folliculaires avec ou sans cellule géante, soit les lésions d'infiltration lympho-plasmo-histiocytaire diffuse, soit les lésions lymphogranulomateuses à divers stades évolutifs, soit encore les lésions de gonflement et de surcharge cellulaire réalisant un stade de début de maladie de Gaucher, il s'agit en réalité pour toutes ces formes, d'un *processus de réticulo-endothéliose*.

En effet ce sont bien les éléments constitutifs du système réticulo-endothélial, et avant tout les histiocytes, au sens d'Aschoff et de Kiyono qui font les frais de ce processus d'hyperplasie réactionnelle sous quelque forme que ce soit. Nous avons pu notamment observer de nombreux aspects de la « *structure symplasique* », au

sens de Laguesse, due à l'anastomose des expansions protoplasmiques de l'exoplasme de ces éléments histiocytaïres et ces images se présentent, certes avec des variantes, dans les diverses structures histiologiques que nous avons décrites plus haut.

Nous avons déjà vu qu'au niveau des lésions de type lymphogranulomateux nous avons rarement observé des éléments cellulaires représentant exactement des cellules de Sternberg typiques; mais en de nombreux points nous avons noté des éléments histiocytaïres qui se présentaient avec une structure histologique atypique, munis d'un noyau monstrueux et même d'un agrégat de noyaux nous nous rangerons donc à côté des auteurs qui considèrent ces éléments comme des cellules de Sternberg à divers stades évolutifs.

Notre attention a été aussi retenue au cours de ce processus de reticulo-endothéliose, par la tendance à la *fibrillogénèse* de certaines formes du type lymphogranulomateux. Nous n'en avons pas été étonné du reste, car cette évolution a été amplement décrite par les auteurs et puis aussi parce qu'elle nous a rappelé les aspects histologiques communément observés dans la cicatrisation des abcès au cours de l'inflammation expérimentale septique et aseptique (Grynfeldt).

Tous ces faits mettent en valeur le rôle primordial que jouent au cours des processus réactionnels étudiés ici, les histiocytes, éléments constitutifs essentiels du système réticulo-endothélial.

Action de l'acide oxalique sur les cultures des bacilles de Koch.

Nous avons eu la pensée de rechercher si l'addition d'acide oxalique à un milieu liquide favorable au développement du bacille tuberculeux modifie les résultats de la culture.

Nous nous sommes adressé au milieu préconisé par Philibert (*Précis de bactériologie*, 2^e éd., Masson, 1931, p. 359). A la formule donnée par cet auteur nous avons ajouté 3 grammes d'acide oxalique cristallisé pur. En ensemençant du bacille tuberculeux sur un tel milieu nous avons observé au bout de douze à quinze jours l'apparition en surface d'un voile très fin d'un blanc assez net et d'apparence granitée. Les éléments de ce voile peuvent être repiqués sur un milieu identique, mais ni sur le milieu initial ni après repiquage ils ne montrent jamais de développement très important. Reportés sur milieu de Löwenstein, ils n'ont pas donné lieu à une culture positive.

Si l'on pratique un frottis, on remarque, dans la culture initiale, qu'à côté de formes bacillaires typiques de bâtonnets granuleux acido-résistants, il existe des variétés assez nombreuses qui mériteraient une étude bactériologique précise fort au-dessus de notre compétence. Nous nous bornerons à noter des éléments à forme diplococcique, acido-résistants aussi, rappelant par leur aspect le méningocoque ou le catarrhalis, des sphères de dimensions variables cyanophiles, des filaments d'aspect mycélien, des granulations extrêmement ténues les unes fuchsinophiles, les autres cyanophiles. Certaines formes bacillaires paraissent avoir une acido-résistance diminuée, d'autres apparaissent cyanophiles, mais sur ces dernières nous ferons quelques réserves, car une confusion peut s'établir entre de vrais bacilles et des fragments mycéliens¹.

Il ne nous appartient pas de dire si l'acide oxalique introduit dans le milieu intervient par des modifications du pH ou par des actions chimiques plus ou moins complexes.

1. Nous avons tenté de reproduire par microphotographie quelques aspects de cette culture, mais les épreuves ont donné des résultats fort mauvais qui nous ont empêché d'illustrer par l'image notre description.

La formation après stérilisation du milieu à l'autoclave d'un précipité blanchâtre dans les ballons semble indiquer que des variations chimiques se sont opérées; mais l'addition d'acide oxalique après stérilisation du milieu de Philibert, quoique n'entraînant pas de précipité donne des résultats identiques. De toutes façons la culture dans les conditions indiquées modifie l'aspect du germeensemencé. La virulence des germes ainsi obtenus est différente de celle du bacille. Dix cobayes neufs inoculés avec des éléments de cette culture sur divers points n'ont donné lieu à aucune constatation depuis plus d'un an. Cependant il résulte de constatations expérimentales particulières, dont le professeur agrégé Pagès rendra compte ultérieurement, que ces éléments ne sont pas dépourvus de toute activité.

Administration d'acide oxalique au lapin tuberculisé

Trois lapins pesant respectivement 3 kg. 070, 2 kg. 920 et 1 kg. 800 reçoivent le 26 mai 1934 une injection d'un demi centimètre cube d'une suspension homogène de bacilles de Koch provenant d'une souche d'Arloing repiquée sur milieu de Sabouraud glycérimé que nous devons à l'obligeance de M. le Professeur Hollande. Le premier lapin sert de témoin, le deuxième reçoit chaque jour depuis le début de l'expérience 1 centigramme de gluconate de calcium Sandoz en injection intramusculaire, le troisième est traité comme le second mais prend en outre en ingestion un centimètre cube de solution à 10 % d'acide oxalique chaque jour.

L'expérience a été interrompue le 26 juin 1934; au moment où les animaux ont été sacrifiés (par saignée) ils pesaient respectivement 3 kg. 100, 2 kg. 820 et 1 kg. 700. Le taux d'acide oxalique trouvé dans leur sérum était respectivement de 0 gr. 0084, 0 gr. 0126 et 0 gr. 0252, ce qui établit que l'administration d'acide oxalique, comme celle de gluconate, élève l'oxalémie.

L'examen des pièces n'est pas concluant; sans doute observait-on sur les poumons du lapin traité par l'acide oxalique des lésions qui paraissent plus nombreuses, mais en réalité moins confluentes que sur les deux autres, ce qui pourrait être interprété comme l'indice d'une action d'arrêt. L'histologie ne permet pas d'interprétation plus précise; les lésions inflammatoires sont peut-être moindres dans le poumon du lapin soumis à l'acide oxalique, mais la différence n'autorise aucune opinion ferme. L'expérience, interrompue pour qu'il pût en être fait état dans ce travail, devra être reprise et poussée plus loin. Nous en retiendrons seulement que l'injection d'acide oxalique augmente l'oxalémie, ce qui, pour être assez vraisemblable, gagne à être vérifié, car on ne pouvait exclure *a priori* l'hypothèse d'une transformation du produit.

Action de la tuberculine oxalique sur l'animal sain

On sait que la tuberculine, si elle est capable de s'unir aux anticorps tuberculeux, ou d'augmenter la quantité d'anticorps d'un organisme tuberculisé (Boquet et Nègre), est incapable de susciter dans un organisme indemne de tuberculose la production d'anticorps. Elle se comporte comme un antigène partiel, un haptène (Landsteiner), c'est-à-dire qu'elle peut s'unir aux anticorps, mais non en créer. Cette particularité tiendrait pour certains auteurs, à ce que les antigènes tuberculeux complets sont en réalité un complexe dont la tuberculine ne représenterait qu'un élément.

Nous nous sommes demandé si la tuberculine associée à l'acide oxalique ne se montrerait pas plus apte que la tuberculine seule à créer des anticorps. Pour vérifier cette hypothèse nous avons inoculé d'abord un lapin neuf, puis trois autres à trois jours d'intervalle avec 1cc., puis 3 cc. d'une solution de tuberculine à 1 pour 500 dans l'acide oxalique à 2 pour 1000. Sur le premier lapin

nous avons tenté d'explorer grossièrement la production d'agglutinine. Le sérum de l'animal prélevé 15 jours après la dernière inoculation a été mis en contact avec une émulsion de bacilles dans l'eau physiologique rendue homogène par agitation avec des billes de verre stérilisées, à raison d'une goutte de sérum pour 29 gouttes de l'émulsion : le tube, porté à l'étuve 24 heures, s'est légèrement éclairci et un dépôt s'est formé au fond.

Le résultat fragmentaire qui paraissait plaider en faveur d'une production d'agglutinine nous a paru devoir être vérifié d'une manière plus rigoureuse. C'est dans ces conditions que trois autres lapins ont été inoculés comme le premier.

Avec du sérum prélevé au 15^e jour nous avons fait pratiquer par le Dr Paul Devèze, que nous remercions de son obligeante bienveillance une réaction de déviation du complément par la méthode de Besredka, qui s'est montrée négative, et une réaction de Vernes, qui a donné un indice photométrique de 8.

D'autre part nous avons nous-même procédé à d'autres recherches. En premier lieu nous avons recherché les agglutinines en nous servant d'une part d'une culture homogène de bacilles de Koch, souche Arloing d'autre part d'une émulsion préparée avec une culture de bacilles tuberculeux sur milieu de Sabourand glycérimé émulsion qui avait l'opacité approximative du vaccin T. A. B. de l'Institut Pasteur. L'une et l'autre des cultures qui ont servi à nos expériences avaient été obligeamment mises à notre disposition par M. le Professeur Hollande à qui nous exprimons notre respectueuse gratitude. La technique des réactions d'agglutination est celle qu'a préconisée M. Hollande avec son élève Mlle Camboulives. La recherche des agglutinines s'est montrée négative. Cependant il est à remarquer que la réaction pratiquée sur la souche Arloing a montré une clarification indiscutable de tous les tubes, plus nette dans le

tube correspondant à la dilution 1 pour 40, ce qui semblerait traduire une ébauche d'agglutination. Bien que les cultures homogènes obtenues par le procédé d'Arloing et Courmont précipitent spontanément, la comparaison des tubes d'expérience avec le tube témoin indique qu'il ne saurait s'agir ici d'un phénomène spontané.

Il y a lieu de reprendre les expériences en procédant à des injections plus nombreuses de tuberculine oxalique.

Nous avons par ailleurs pratiqué sur nos animaux traités par la tuberculine oxalique des intradermo-réactions avec la tuberculine oxalique elle-même, avec la tuberculine pure (diluée l'une et l'autre à 1 pour 500). Elles se sont montrées positives l'une et l'autre chez les trois lapins, tandis que l'injection intradermique d'eau salée physiologique ne donnait lieu à aucune réaction.

Tous ces résultats se sont montrés à la vérification sans valeur. En effet, les 3 lapins sur lesquels nous avons expérimenté en dernier lieu, tout comme les témoins, présentaient des lésions suspectes. Histologiquement les rares petites taches que nous avons trouvées sur le foie répondaient à de menus abcès à monocytes avec centre nécrosé et calcifié et forte réaction scléreuse périphérique. La coloration de Ziehl ne nous a pas permis de déceler de bacilles acido-résistants, mais par contre de nombreuses colonies d'éléments diplococciques acido-résistants et de la mélanose. Nous avons quelques bonnes raisons de penser que ces éléments diplococciques représentent une variété de virus tuberculeux. La contamination tuberculeuse a été spontanée et résulte certainement du séjour de nos animaux dans une cage souillée.

Si ces constatations enlèvent toute valeur aux résultats relatifs à la valeur antigénique de la tuberculine oxalique, elles paraissent cependant pouvoir être interprétées comme plaidant en faveur d'une action favorable

d'injections peu fréquentes de tuberculine oxalique sur le processus tuberculeux.

Action de la tuberculine oxalique sur le cobaye tuberculisé

Trois cobayes d'âge et de poids équivalent sont inoculés le 20 février 1934 avec une égale quantité d'une émulsion de bacilles tuberculeux à la patte postérieure droite. Les uns et les autres présentent un abcès avec adénite inguinale simultanément.

Nous soumettons les cobayes à une injection de tuberculine : le 1^{er} reçoit 2 cc. d'une solution aqueuse à 1 pour 250 de tuberculine de l'Institut Pasteur, le 2^e, 1 cc. d'une solution à 1 pour 500 de tuberculine dans de l'acide oxalique, le 3^e, 1/10 de centimètre cube d'une solution à 1 pour 50 de tuberculine dans de l'eau physiologique additionnée de III gouttes d'acide formique. Le 1^{er} n'a été injecté que trois fois, deux fois sous la peau, une fois dans le péritoine. Les deux autres ont reçu une injection chaque semaine.

Il est remarquable que les réactions, nulles ou à peu près, pour le 3^e animal soumis à la tuberculine formique ont été modérées chez le 1^{er} animal (tuberculine simple) et ont consisté en tremblement menu, état inquiet de l'animal qui se cachait dans sa litière, dyspnée. Le 2^e cobaye (tuberculine oxalique) a chaque fois réagi violemment par des secousses musculaires, de la dyspnée violente, de l'inquiétude avec cris plaintifs; une fois, il y a eu, bien que l'injection ait été poussée dans le tissu sous-cutané une escarre au point d'inoculation. Le 15 juin 1934, l'animal qui la semaine précédente avait failli succomber à l'injection oxalique, est trouvé agonisant le lendemain d'une nouvelle injection.

Il est à noter que du lot c'était le plus atteint, dans la mesure où l'amaigrissement, l'apparition d'une volumineuse adénopathie dans la région latéro-inguinale

opposée à l'inoculation tuberculeuse, permettent d'en juger.

Les deux autres cobayes survivent à l'heure actuelle.

L'examen montre une généralisation tuberculeuse : outre de nombreux ganglions inguinaux, cervicaux, trachéo-bronchiques, dont le seul ganglion inguinal du côté de l'inoculation est caséeux, on trouve de nombreuses lésions sur le foie, la rate, les poumons. Histologiquement on décèle dans tous ces organes des follicules tuberculeux avec ou sans cellules géantes ; dans le foie on note aussi des lésions de dégénérescence graisseuse et une multiplication importante des canalicules biliaires. Il existe partout de la sclérose. Néanmoins la coloration par le Ziehl nous a permis de noter de nombreux bacilles englobés dans des polynucléaires : il en était notamment ainsi dans le poumon. Peut-être faut-il voir dans ces images si particulières deux ordres de phénomènes : le 1^{er} représenté par la sclérose, où les bacilles sont rares, souvent fragmentés, granulaires, parfois en transformation mélanique comme l'a signalé Metalirkov dans la phagocytose du bacille de Koch chez la chenille, témoigne d'une résistance par bactériopexie fixée ; l'autre, représenté par des foyers de polynucléaires, représentant des lésions récentes qui témoigne certes d'une défense vigoureuse, mais néfaste du point de vue vital, traduisant la bactériopexie circulante.

Action de la tuberculine oxalique sur l'homme

Notre camarade le Dr Tøye a eu la complaisance de rechercher le résultat comparatif de la cuti-réaction à la tuberculine brute et à la tuberculine oxalique à 1 pour 500. Dans les quelque dix cas explorés, des malades d'asile, spécialement des déments précoces et des idiots la cuti à la tuberculine oxalique a donné lieu à des réactions nettement plus accusées que la cuti à la tuberculine brute.

Le sérum de sujets tuberculeux ou cliniquement indemnes de tuberculose précipite de façon constante et rapide par l'addition d'une certaine quantité de tuberculine oxalique; en ajoutant la tuberculine oxalique goutte à goutte, la précipitation se marque pour des quantités de tuberculine oxalique peu différentes d'un cas à l'autre.

Nous avons répété la même épreuve avec le liquide céphalo-rachidien, sous une forme un peu différente. En ajoutant à une quantité donnée de liquide céphalo-rachidien un volume égal de tuberculine oxalique à 1 pour 500, nous avons eu constamment une floculation rapide, parfois instantanée dans tous les cas (sept) de démence précoce; chez trois idiots la floculation était très faible et appréciable seulement après 12 heures (à la température du laboratoire); dans d'autres cas (artérite cérébrale, hérédo-syphilis) la réaction se situait, pour la rapidité et l'intensité de la floculation entre les deux types précédents.

Il va sans dire que des épreuves de contrôle ont été instituées; le liquide céphalo-rachidien ne flocule dans les mêmes conditions ni avec l'acide oxalique pur à 1 pour 500 ni avec la tuberculine diluée à 1 pour 500 dans l'eau distillée. Nous nous sommes assuré par surcroît que la substance précipitée n'a nullement l'aspect bien connu des cristaux d'oxalate de chaux.

Sans attacher à ces résultats une importance excessive nous pensons que ceux qui ont été obtenus avec le liquide céphalo-rachidien ne sont pas dépourvus d'intérêt si on les rapproche des constatations faites chez le dément précoce par notre camarade Toye. Il a pu en effet faire la preuve de la présence, dans le liquide céphalo-rachidien de certains déments précoces, d'une certaine quantité d'acide formique. Or la tuberculine formique ne donne pas de floculation avec le liquide céphalo-rachidien des déments précoces. De même il a vu que la

cuti-réaction à la tuberculine formique est négative alors qu'au même moment il obtenait de vives réactions à la tuberculine oxalique. Comme démence précoce et psychasthénie sont dans certains cas l'une et l'autre des affections paratuberculeuses, qu'il y a entre l'acide formique et l'acide oxalique que nous tendrions à incriminer respectivement comme caractéristiques humorales, d'indiscutables parentés chimiques, il n'est pas invraisemblable de considérer que la formicémie et l'oxalémie dépendent l'une de l'autre. La clinique, en nous montrant des cas de transition de la psychasthénie à la démence précoce, permet, croyons-nous, d'inférer que le passage de l'acide oxalique à l'acide formique peut être tenu comme possible.

CHAPITRE V.

INTERPRETATION GENERALE DES RESULTATS.

Nous avons, chemin faisant, en énonçant les résultats de chaque série de recherches, développé quelques considérations relatives aux expériences correspondantes. Il convient maintenant, croyons-nous, d'envisager les faits acquis sous une forme synthétique et d'en dégager la portée générale.

On peut, nous semble-t-il, tirer de notre étude des conclusions qui sont les unes d'ordre pratique, les autres d'ordre doctrinal.

Du point de vue pratique nous estimons apporter un faisceau d'arguments suffisants pour faire reconnaître à l'acide oxalique la valeur d'un agent de résistance à l'infection tuberculeuse. Les modifications si particulières que nous avons imprimées à la tuberculose expérimentale de l'animal par l'administration d'acide oxalique autorisent déjà cette interprétation. Le parallélisme assez remarquable que nous avons noté entre le taux de l'oxalémie et la gravité de l'évolution des tuberculeux, celui qui se marque aussi entre la teneur en acide oxalique de certains animaux et leur immunité plus ou moins complète vis-à-vis du bacille tuberculeux de type humain sembleraient inciter à considérer que l'acide oxalique est un des facteurs chimiques essentiels de la résistance à la tuberculose, le substratum au moins partiel de l'immunité tant naturelle qu'acquise.

Sur le mode d'action de l'acide oxalique, il est permis,

semble-t-il, en se basant sur nos constatations d'obtenir quelques précisions. Il convient en premier lieu de remarquer que cette action est d'autant plus manifeste sur la tuberculose expérimentale que l'administration du produit à l'animal a précédé de longtemps l'inoculation; d'autre part que l'on observe une tendance des lésions à se cantonner électivement dans le système lymphatique et une faible dissémination dans les viscères; enfin il résulte tant de l'examen des pièces que des expériences de culture du bacille en présence d'acide oxalique que le virus tuberculeux en milieu oxalique passe de la forme bacillaire à des variétés différentes, la forme diplococcique plus particulièrement. Or, il semble actuellement acquis que la dissémination des lésions est liée à la désagrégation des bacilles ou à la diffusion du poison tuberculeux, entraînant des manifestations allergiques génératrices de mobilisation des polynucléaires. Dans ces conditions il y a tout lieu de penser que l'intoxication oxalique favorise les actions phagocytaires, c'est-à-dire se comporte à la façon d'une opsonine et neutralise les poisons microbiens, formant avec eux une véritable cryptotoxine; elle renforce la bactériopexie fixée et restreint la bactériopexie circulante, pour nous servir d'expressions heureuses dues à N. Fiessinger. Nous ne pouvons manquer d'établir ici un rapprochement avec les résultats obtenus par le professeur Hollande et Mademoiselle Gély chez les insectes et spécialement chez la chenille : ces auteurs notent en effet que la phagocytose du bacille tuberculeux est complète et que les poisons tuberculeux sont sans actions sur l'animal. Etant donné le taux important d'acide oxalique enregistré chez la chenille, nos résultats en tuberculose expérimentale semblent autoriser l'opinion que c'est en partie au moins à la richesse oxalique de leurs tissus que les chenilles doivent le privilège rare d'une immunité à peu près absolue.

La question se pose dès lors de savoir si pour une quantité modérée de bacilles injectés à l'animal il ne serait pas possible, au prix d'une administration plus prolongée et plus massive d'acide oxalique, avant l'inoculation, de rendre le cobaye réfractaire. Des recherches actuellement en cours nous fixeront sur ce point. Il n'en reste pas moins que de nos résultats se dégage nettement l'opinion que, toutes choses étant égales quant au bacille, la qualité du terrain au moment de l'agression est le facteur déterminant de l'évolution.

Quant à l'utilisation thérapeutique de l'acide oxalique, nos résultats ne paraissent pas autoriser à la préconiser d'ores et déjà. Sous l'influence de cet agent, nous avons assisté au développement de syndromes qui ne sont pas moins redoutables que la bacilliose elle-même, pour le sujet tout au moins. Les cobayes traités dès l'inoculation ont succombé d'une manière générale avant les témoins dont l'évolution n'avait été contrariée par aucun moyen. Est-ce à dire qu'il faille délibérément renoncer à toute possibilité? Nous ne saurions nous prononcer sur ce point. Peut-être serait-on en fait beaucoup plus à l'aise en clinique humaine pour manier le produit à des doses convenables : on aurait le double avantage d'emprunter la voie veineuse, qui permettrait d'atteindre avec plus de certitude les bacilles localisés sur les poumons et, en se basant sur les réactions psychiques si particulières à l'oxalémie, d'atteindre sans la dépasser la dose efficace. Ces considérations justifieraient, nous semble-t-il, un essai prudent sur des cas rebelles aux divers traitements qui ont déjà fait la preuve d'une certaine valeur.

Au demeurant on peut se demander si une action utile ne résulterait pas de l'utilisation de l'acide oxalique associée à la tuberculine, en d'autres termes d'une tuberculinothérapie de la bacilliose par un procédé modifié. Nous avons été très frappé en effet des obser-

vations faites sur les lapins auxquels nous avons administré en deux injections de la tuberculine oxalique en vue de déterminer si cette pratique susciterait la production d'anticorps. Or, chez ces animaux, que nous avons tout lieu de tenir pour sains, et qui étaient en réalité contaminés, comme l'a révélé l'examen ultérieur, probablement du fait d'un séjour dans une cage souillée, nous avons trouvé de minimes lésions hépatiques représentant de véritables petits abcès tuberculeux à centre nécrosé et calcifié et à paroi très fortement scléreuse. Nous serions assez disposé à voir dans ces images la traduction de réactions organiques vigoureuses auxquelles n'étaient peut-être pas étrangères les injections de tuberculine oxalique. De nouvelles recherches s'imposent ici aussi pour fixer nettement l'opinion. Mais il conviendra de n'opérer qu'avec circonspection, car nous avons observé sous l'influence des injections de tuberculine oxalique au cobaye tuberculeux des aggravations manifestes, des phénomènes de choc plus marqués qu'avec la tuberculine diluée dans l'eau physiologique ou l'eau distillée. Ceci plaide en faveur d'une valeur antigénique plus marquée de la tuberculine oxalique, ou si l'on est un peu choqué par le terme d'antigénique, d'une aptitude plus grande de la tuberculine oxalique à réagir sur les anticorps tuberculeux : n'est-ce pas parce que l'antigène vrai, comporte parmi ses éléments de l'acide oxalique provenant des noyaux leucocytaires désintégrés lors du conflit initial entre le bacille et l'organisme ? Et ne pourrait-on pas, avec des doses faibles, tenter par suite une véritable désensibilisation ? La question est tout entière à reprendre sur ces données.

En somme, dans l'ordre pratique, nos recherches apportent quelques résultats positifs, mais surtout des suggestions et une orientation pour des travaux ultérieurs.

Dans l'ordre doctrinal, nous arrivons par contre à des acquisitions d'importance, qui représentent une consécration éclatante de la conception personnelle de notre Maître le Professeur-agrégé Pagès sur le rôle du virus tuberculeux en pathologie générale et qui apportent une contribution de prix à certains sujets actuellement fort controversés. Nous avons reproduit plus haut les grandes lignes de cette conception que le Professeur agrégé Pagès a développée cette année même dans ses leçons de pathologie expérimentale. Reprenons-en ici les termes essentiels en les illustrant par les faits : le bacille tuberculeux peut suivant les conditions de terrain où il se trouve placé ou bien devenir un véritable symbiote de l'organisme humain, ou bien susciter la production d'une bacillose proprement dite, ou encore déterminer des viciations nutritives, des modifications dans la composition physico-chimique du milieu humoral (paratuberculoses), ou enfin, par suite de mutations, engendrer des syndromes métatuberculeux.

La production des lésions bacillaires ne saurait être mise en discussion, non plus que la symbiose entre le bacille et l'organisme humain. Cette dernière formule n'est que la constatation, faite en termes peut-être assez peu communs, de la présence fréquente des sujets les mieux portants, du bacille de Koch, présence démontrée par la mise en évidence des réactions d'allergie tuberculinique. Le rôle de modificateur de la nutrition assigné par le Professeur-agrégé Pagès au bacille tuberculeux, la notion du bacille de Koch microzyma physiologique, suivant l'expression de Béchamp, est beaucoup moins classique. Cependant comment pourrait-on comprendre autrement que par une action du bacille de Koch l'apparition d'une oxalémie importante après une atteinte tuberculeuse ? Cette oxalémie ne saurait être que d'origine endogène : elle est le résultat d'un trouble du métabolisme intermédiaire dont le détermi-

nisme reste à établir, mais dont la cause originelle est dans une intervention du bacille. La preuve en est qu'il n'est pas exceptionnel de voir une psychasthénie (comme une démence précoce) s'amender au moment d'une poussée tuberculeuse évolutive. Or la psychasthénie, dans sa variété hypocondriaque tout au moins, est fréquemment la signature de l'oxalémie. L'on s'explique : que le Professeur-agrégé Pagès ait pu considérer les affections de la série neuro-arthritique, dans certains cas, comme des syndromes paratuberculeux, c'est-à-dire comme la résultante de viciations métaboliques imputables au bacille de Koch et capables de se transmettre héréditairement.

La notion de métatuberculose, que les données récentes sur le polymorphisme du virus tuberculeux pouvaient suffire à soupçonner, nous paraît remarquablement illustrée par certains faits expérimentaux rapportés plus haut. Parmi les syndromes métatuberculeux il en est un au moins dont la place est bien fixée : c'est la lymphogranulomatose. Dans notre deuxième série expérimentale nous en avons obtenu des lésions identifiées par le Docteur Guibert, à qui son expérience consommée en la matière confère une indiscutable autorité. Il est d'autre part intéressant de remarquer, sur des préparations colorées par la méthode de Ziehl, la présence de petits éléments fuchsinophiles qui rappellent par leur aspect diplococcique certaines variétés de virus tuberculeux décrits par Vaudremer, celles aussi qui se développent dans les cultures sur milieu oxalique, celles enfin que M. Faure-Beaulieu décrivit récemment au cours d'une étude sur la granulomatose. Autant dire qu'en définissant avec notre Maître la lymphogranulomatose « une réticulo-endothéliose métatuberculeuse » nous apportons au débat toujours ouvert sur la nature de la maladie de Hodgkin un document intéressant. MM. Weissmann-Netter, Oumansky et Delarue, dans un rapport récent et très richement documenté, passant

en revue les relations soupçonnées par certains auteurs entre la granulomatose maligne et la tuberculeuse, s'exprimaient en ces termes : « Il en est (des auteurs) qui, admettant que cette affection est tuberculeuse, pensent que dans sa pathogénèse intervient avant tout un terrain particulier; malheureusement, ils ne sont pas en mesure de donner une quelconque précision sur les caractères de ce terrain. » Nos résultats paraissent devoir combler cette lacune, pour certains cas au moins de granulomatose maligne. L'agent est le virus tuberculeux; le terrain, l'oxalémie. Ces résultats sont d'ailleurs corroborés par des expériences conduites avec des techniques différentes. L'ensemble sera publié dans un mémoire actuellement en cours d'élaboration sous la signature du Professeur-agrégé Pagès.

Un autre syndrome que nos recherches tendraient à rattacher à la métatuberculose est la maladie de Gaucher; les constatations, tout à fait inattendues, faites à ce sujet semblent corroborées par une observation anatomo-clinique recueillie par le Professeur agrégé Pagès où est notée l'association Gaucher-tuberculose dans un même ganglion prélevé pour fixer le diagnostic. Cette question fera aussi l'objet d'une étude particulière.

Mais n'est-il pas suggestif de remarquer que ces syndromes qui, à la lumière de nos résultats expérimentaux, se rattachent à la métatuberculose, sont précisément aussi des états qui se situent à la limite de l'infection et des processus tumoraux? Cette constatation se renforce encore de la mention d'adénome biliaire qui figure dans nos résultats. Et par là se trouve évoqué, sur des bases un peu particulières, le problème des rapports entre le cancer et la tuberculose et posée la question du cancer affection métatuberculeuse.

Bien d'autres points gagneraient au surplus à être mis en valeur dans l'ordre des hypothèses de travail

que suggère notre étude. Il ne serait pas déplacé d'évoquer le problème des rapports entre l'anaphylaxie et l'immunité. Nous voyons en effet que l'acide oxalique, capable de neutraliser les poisons tuberculeux quand il intervient au moment de l'agression par le bacille, est par ailleurs apte à conférer à la tuberculine le pouvoir de déterminer des actions allergiques (ou anaphylactiques) plus violentes dans l'organisme imprégné.

D'autre part que devient l'acide oxalique dans l'organisme? Si nous pouvions avoir des précisions à ce sujet, il est tout à fait vraisemblable que nous y gagnerions quelques clartés sur le mécanisme physiopathologique de nombre d'affections de signification énigmatique. Les recherches de notre camarade Tøye sur l'acide formique dans la démence précoce, les rapports chimiques entre l'acide formique et l'acide oxalique, les termes de passage que décèle la clinique entre la psychasthénie et la schizophrénie sont autant de raisons qui nous incitent à penser que l'acide oxalique peut se transformer en acide formique. Mais ce problème de chimie biologique demeure entier.

Quoi qu'il en soit, à ne retenir des recherches que nous rapportons ici que les faits positifs, il reste qu'une étude vraiment biologique du virus tuberculeux est tout à fait féconde et nous sentons tout le prix de l'honneur qui nous a été fait d'être associé pour une part à une série de travaux qui ont déjà permis de substantielles acquisitions et qui sont riches de promesses.

CONCLUSIONS

Les développements qui précèdent nous semblent autoriser des conclusions de deux ordres :

1° *En ce qui concerne l'acide oxalique*, il est permis de considérer que ce principe chimique a une réelle valeur comme agent de défense vis-à-vis du bacille de Koch; ce rôle de défense se marque aussi bien, semble-t-il, dans l'immunité naturelle que dans l'immunité acquise, mais s'exerce plus nettement et plus efficacement dans l'immunité naturelle. Son intervention dans le processus d'immunité acquise paraît capable de déterminer, par les modifications qu'elle imprime au bacille tuberculeux, l'apparition de syndromes variés, parmi lesquels la lymphogranulomatose.

2° *En ce qui concerne le virus tuberculeux*, il nous apparaît nettement que son rôle en biologie humaine est de la plus haute importance. Non seulement il peut vivre avec l'organisme à l'état de symbiose pure ou entraîner la production de syndromes bacillaires au sens strict, mais encore il est capable de susciter des viciations métaboliques, fondement des syndromes paratuberculeux, et des affections complexes, qui procèdent à la fois de troubles métaboliques et de mutations du virus lui-même et méritent le qualificatif de métatuberculeuses.

BIBLIOGRAPHIE

- Achard.** — *Troubles des échanges nutritifs*, Masson et Cie, 1926.
- Albert-Weil.** — *Les poisons du bacille tuberculeux et les réactions cellulaires et humorales dans la tuberculose*, thèse de médecine de Strasbourg, J. B. Baillière et fils, Paris, 1931.
- Arloing et Delore.** — *Modifications des propriétés pathogènes du bacille de Koch, par certaines solutions de savons. C. R. Soc. de Biologie*, tome 103, p. 245.
- *Essai de modification par des savons de l'évolution de la tuberculose expérimentale. C. R. Soc. de Biologie*, tome 106, pp. 189-191.
- *Sur les modifications histologiques des lésions tuberculeuses expérimentales du poumon des lapins, créées par des bacilles modifiés au moyen de solutions de savons. C. R. Soc. de Biologie*, tome 106, pp. 191-192.
- Aschoff et Kiyono.** — « Zur Frage der histiozytaeren Blutzellen », *Folia hoemat.*, 1914, tome XVIII, p. 140.
- Auclair.** — « La cause probable de l'immunité des oiseaux contre la tuberculose humaine », *Presse médicale*, 1924, p. 664.
- Béchamp.** — *Mémoire sur les générations dites spontanées et sur les ferments*, Montpellier, Coulet, sans date.
- Bernard (Noël).** — « Recherches expérimentales sur les orchidées », *Revue gén. de Botanique*, tome XVI, 1904.
- Bordet (J.).** — *Relations de l'allergie et l'immunité. (Rapport de la VIII^e Conférence de l'Union internationale contre la tuberculose, La Haye, Amsterdam, 6-9 septembre 1932.)*
- *Traité de l'immunité dans les maladies infectieuses* (Masson et C^{ie}, Paris, 1920).
- Bordet (P.).** — Cité in J. Bordet.
- Calmette.** — *L'infection bacillaire et la tuberculose*, 3^e éd., Masson et Cie, 1928.
- Camboulives (Mlle).** — *Contribution à la recherche de l'agglutinine et de la sensibilisatrice dans le sérum des tuberculeux*, thèse Pharmacie, Montpellier, 1934, n^o 228.

- Claude** (H.). — *Revue de la tuberculose*, 1901.
— *Bulletin médical*, janvier 1902.
- Claude** (H.) et **Zaki**. — « La lécithine dans la tuberculose », *Presse médicale*, 1901, p. 173.
- Euzière** et **Pagès**. — « Les formes psychiques des périviscérités digestives », *Bull. Soc. des Sc. méd. et Biol. de Montpellier*, 1928, pp. 90-96.
- Faure-Beaulieu** et **Brun** (Mlle C.). — « Granulomatose maligne et cycle évolutif du virus tuberculeux », *Presse médicale*, 18 nov. 1933, p. 805.
- Fiessinger** (Noël). — *Immunisation antituberculeuse de la mite d'abeille*. C. R. Soc. de Biologie, 1920, pp. 147-214.
- Gély** (Mlle). — *L'immunité antituberculeuse de l'insecte*, thèse Pharmacie, Montpellier, 1929.
- Grynfeldt** et **Guibert**. — *Sur les lésions altératives du tissu lamelleux au cours de l'inflammation expérimentale*. C. R. Acad. des Sciences, Paris, 5 octobre 1926, tome CLXXXI, p. 439.
- Grynfeldt** et **Guibert**. — *Sur la genèse de la trame fibroïde du tissu de cicatrice dans les suppurations expérimentales du tissu conjonctif sous-cutané*. C. R. Acad. des Sciences, Paris, 21 mars 1927.
- Guibert** (H. L.). — *Le comportement de la trame conjonctive sous-cutanée au cours de l'inflammation expérimentale*, thèse Médecine, Montpellier, 1927, n° 33.
- Hollande**. — Cf. Thèse Aghar, Pharmacie, Montpellier, 1928, Mlle Camboulives et Mlle Gely où figurent les indications des travaux du professeur Hollande.
- Hollande** et Mme G. **Hollande**. — *Etude cytologique de quelques microbes pathogènes à l'homme. Leurs cycles évolutifs*. Archives de Zoologie expérimentale, tome 72, 6 mai 1932.
- Jaulmes** (Francis). — *L'état mental au cours des périviscérités*, thèse Médecine, Montpellier, 1926, n° 12.
- Laguesse** (E.). — *La structure lamelleuse et le développement du tissu conjonctif lâche chez les mammifères en général et chez l'homme en particulier*, Arch. de Biol., tome XXXI, 1921, p. 173.
- Landsteiner**. — Cité par Albert-Weil.
- Lœper**. — *Journal médical français*, juin 1924.
— Conférence aux journées thermales de Clermont-Ferrand, mai 1927. — C. R. Soc. de Biologie, *passim*.
- Métalnikov**. — « Immunité naturelle et acquise chez la chenille de *Galleria Melonella* », *Annales de l'Institut Pasteur*, 1920, tome 34, p. 888, 1^{er} mémoire.
— *Ibid.*, 1921, tome 35, p. 363, 2^e mémoire.

- « Rôle des anticorps dans l'immunité des chenilles », *Annales de l'Institut Pasteur*, 1923, tome 37, p. 528.
- *Rôle du système nerveux dans l'immunité*. (*Monographies de l'Institut Pasteur*, Masson et Cie. 1934.)
- Metchnikoff**. — *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, Masson, 1892.
- *Immunité*, Masson, éd. 1901.
- Pagès**. — *Les périviscérites digestives. Etude clinique générale*, Arch. Soc. des sc. méd. et Biol. de Montpellier, 10, pp. 368-375, juillet 1929.
- Toye** (Guy-Pierre). — *Contribution à l'étude physio-pathologique de la démence précoce*, thèse médecine, Montpellier, 1934, n° 22.
- Vaudremer**. — *Action de l'extrait filtré d'aspergillus fumigatus sur le bacille tuberculeux*, C. R. Soc. de Biologie, 1913, p. 278.
- Weismann-Netter, Oumansky et Delarue**. — *La granulomatose maligne*. Rapport au XXXII^e Congrès français de Médecine, Paris, 1932.
-

En ma qualité de Censeur
de Tour, j'ai lu la Thèse ayant
pour titre :
*Essai sur le rôle de l'acide oxa-
lique dans l'immunité antituber-
culeuse.*

par M. DÉPOIRE.

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.

Montpellier, le 3 juillet 1934.

Le Professeur,
EUIZIERE.

Vu :

Montpellier, le 3 juillet 1934.

Le Doyen,

EUIZIERE.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, 4 juillet 1934.

Le Recteur,
TAILLIART.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

